目次

2.5 臨床に関する概括評価 8
2.5.1 製品開発の根拠 8
2.5.1.1 薬理学的分類 8
2.5.1.2 目標とする適応症 8
2.5.1.2.1 アレルギー性鼻炎 8
2.5.1.2.2 蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒 9
2.5.1.3 臨床開発の経緯 10
2.5.1.3.1 本邦での臨床開発の経緯 10
2.5.1.3.1.1 アレルギー性鼻炎 10
2.5.1.3.1.2 蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒 11
2.5.1.3.2 海外での臨床開発の経緯 11
2.5.1.3.2.1 アレルギー性鼻炎 11
2.5.1.3.2.2 蕁麻疹 12
2.5.1.3.2.3 医薬品医療機器総合機構との相談 13
2.5.1.3.2.4 臨床データパッケージ 16
2.5.1.4 現行の標準的な臨床開発との適合性（GCP の遵守） 22
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 23
2.5.2.1 概括評価 23
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 24
2.5.3.1 概括評価 24
2.5.3.2 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 25
2.5.3.3 臨床薬理試験 26
2.5.3.3.1 薬物動態 26
2.5.3.3.1.1 日本人における薬物動態 26
2.5.3.3.1.2 外国人における薬物動態 28
2.5.3.3.1.3 日本人と外国人の薬物動態の比較 30
2.5.3.3.2 分布・代謝・排泄 33
2.5.3.3.3 内因性要因の影響（年齢） 34
2.5.3.3.4 外因性要因の影響 34
2.5.3.4 薬力学的試験 36
2.5.3.4.1 ルパタジンの抗ヒスタミン作用 36
2.5.3.4.2 ルパタジンの PAF 拮抗作用 36
2.5.3.4.3 ルパタジンの中枢神経抑制作用 37
2.5.3.4.4 ルパタジンの運転能力への影響 37
2.5.3.4.4.1 ルパタジンの薬力学特性 37
2.5.3.4.4.2 ルパタジンの QT/QTc 間隔への影響 37
2.5.3.4.5 ルパタジンの認知機能への影響 38

2.5.4 有効性の概括評価 39
2.5.4.1 概括評価 39
2.5.4.2 アレルギー性鼻炎 39
2.5.4.2.1 SAR 39
2.5.4.2.2 PAR 43
2.5.4.3 蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒 47
2.5.4.4 推奨用量 53
2.5.5 安全性の概括評価 54
2.5.5.1 安全性評価に用いた試験 54
2.5.5.2 曝露状況 59
2.5.5.3 人口統計学的特性 60
2.5.5.4 比較的よく見られる有害事象 60
2.5.5.5 重篤な有害事象 61
2.5.5.6 その他の重要な有害事象 61
2.5.5.7 特別な試験 61
2.5.5.7.1 最大耐量 61
2.5.5.7.2 QT/QTc 間隔への影響 62
2.5.5.8 市販後使用成績 62
2.5.5.9 特定の患者集団での使用 64
2.5.5.9.1 高齢者での使用 64
2.5.5.9.2 小児での使用 64
2.5.5.9.3 妊娠中の使用 65
2.5.5.9.4 授乳中の使用 65
2.5.5.9.5 肝障害及び腎障害のある患者での使用 65
2.5.5.10 自動車運転及び機械操作に対する影響 66
2.5.5.11 依存性及び薬物乱用 66
2.5.5.12 過量投与 67
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 67
2.5.7 参考文献 69

化学構造式一覧

- ルパタジン

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

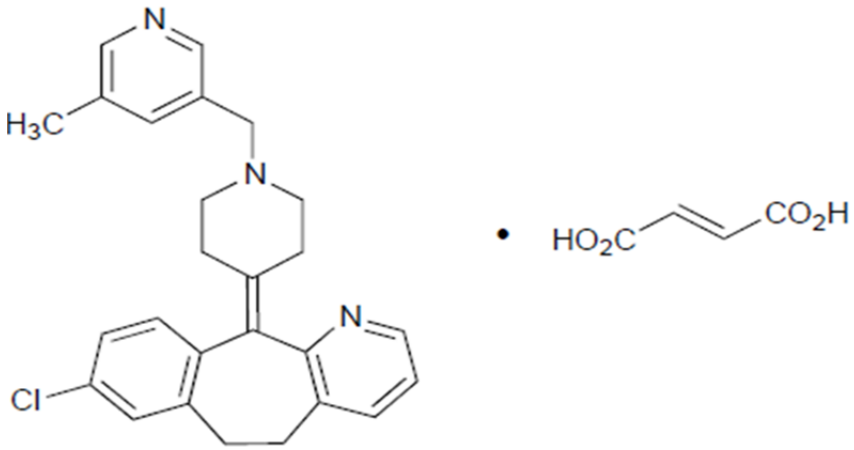
（2） 化学名：

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

（3） 分子式：$C_{26}H_{26}ClN_3$・$C_4H_4O_4$

（4） 分子量：532.03

（5） 化学構造式：



- デスロラタジン（BCP）＜UR-12790＞

（1） 一般名（JAN）：デスロラタジン（Desloratadine）

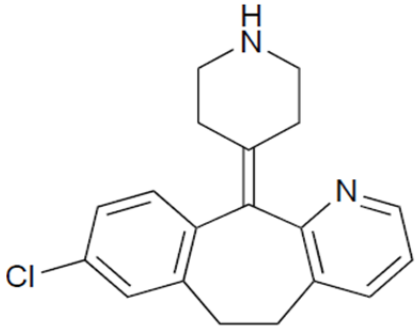
（2） 化学名：

8-Chloro-11-(piperidin-4-ylidene)-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-*b*]pyridine

（3） 分子式：$C_{19}H_{19}C1N_2$

（4） 分子量：310.82

（5） 化学構造式：



- 3-ヒドロキシデスロラタジン（BCP-OH）＜UR-12788＞

（1） 一般名：3-ヒドロキシデスロラタジン（3-Hydroxydesloratadine）

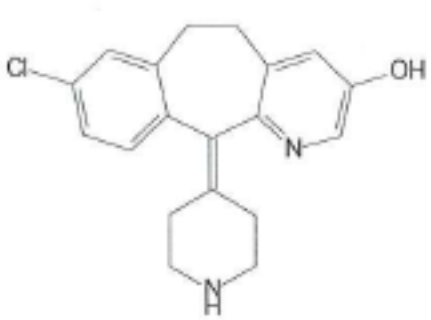
（2） 化学名（IUPAC）：

8-Chloro-11-(piperidin-4-ylidene)-5,6-dihydrobenzo[1,2]cyclohepta[2,4-*b*]pyridin-3-ol

（3） 分子式：$C_{19}H_{19}ClN_2O$

（4） 分子量：326.82

（5） 化学構造式：



用語及び略語一覧

略語	定義	定義（日本語）
ACU	Acquired cold urticaria	寒冷蕁麻疹
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AR	Allergic Rhinitis	アレルギー性鼻炎
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	Area under the concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the concentration-time curve over a time interval	一定時間間隔における血漿中濃度‐時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the concentration-time curve extrapolated to infinity	無限大時間までの血漿中濃度‐時間曲線下面積
β	slope	傾き
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCP	Desloratadine	デスロラタジン
BCP-OH	3-Hydroxydesloratadine	3-ヒドロキシデスロラタジン
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
C_{avg}	Average concentration	平均血漿中濃度
C_{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
C_{min}	Minimum concentration level	最低血漿中濃度
$C_{min\ ss}$	Minimum concentration level at steady state	定常状態における最小血漿中濃度
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	Oral plasma clearance	経口血漿クリアランス
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CSS	Investigator symptom score	治験責任医師による症状スコア
CSTT	Critical stimulation time thresholds	許容刺激時間閾値
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CTT	Critical temperature thresholds	許容温度閾値
CU	Chronic urticarial	慢性蕁麻疹
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DLQI	Dermatology Life Quality Index	皮膚病 QOL 質問票
DSS	Daily Symptom Score	毎日の症状スコア
DSSmax	Maximum Daily Symptom Score	毎日の最大症状スコア

略語	定義	定義（日本語）
DSSmean	Mean Daily Symptom Score	毎日の平均症状スコア
DSSS	Most Severe Symptom Score on each day	毎日の最重症症状スコア
DTSS	Daily Total Symptom Score	毎日の合計症状スコア
DTSSmax	Maximum Daily Total Symptom Score	最大 1 日総症状スコア
DTSSmean	Mean Daily Total Symptom Score	平均 1 日総症状スコア
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施に関する省令
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Conference on Harmonisation	日米EU医薬品規制調和国際会議
IgE	Immunoglobulin E	免疫グロブリン E
ITT	Intention-to-treat	－
JRQLQ	Japan rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire	日本鼻炎結膜炎 QOL 質問票
K_i	Inhibition constant	阻害定数
MDR1	Multidrug resistance protein 1	多剤耐性タンパク質 1
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MNW	Mean number of wheals	平均膨疹数
MPS	Mean pruritus Score	平均そう痒スコア
NMR	Nuclear magnetic resonance	核磁気共鳴
OATP1B1	Organic anion transporting polypeptide 1B1	有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1
OATP1B3	Organic anion transporting polypeptide 1B3	有機アニオン輸送ポリペプチド 1B3
PAF	Platelet-activating factor	血小板活性化因子
PAR	Perennial allergic rhinitis	通年性アレルギー性鼻炎
PBS	Phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩水
PD	Pharmacodynamic	薬力学
Pdmax1	Percentage of days with a severity symptom score = 1	最重症症状スコアが 1 以下の日数の割合
Pgp	P-glycoprotein	P 糖タンパク
POC	Proof-of-concept	－
PP	Per protocol	－

略語	定義	定義（日本語）
PT	Preferred term	基本語
PTF	Peak through fluctuation over one dosing interval at steady state	定常状態における単一投与期間にわたる変動を通したピーク
QOL	Quality of life	生活の質
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
QTcI	－	個体別の補正式を用いて補正した QT 間隔
QTcF	QTc interval based on for heart rate using F	Ftidericia 法による補正 QT
RQLQ	Rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire	鼻炎結膜炎 QOL 質問票
SAR	Seasonal allergic rhinitis	季節性アレルギー鼻炎
SmPC	Summary of Product Characteristics	欧州製品概要
SOC	System organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	terminal half-life	消失半減期
t_{max}	Time to reach the observed maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
TSS	Total symptom score	合計症状スコア
TSSmax	Maximum total symptom score	最大合計症状スコア
UAS	Urticaria activity score	蕁麻疹活動性スコア
UGT	UDP-glucuronosyl transferase	UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ
VCC	Vienna Challenge Chamber	ウィーン抗原曝露装置

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

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。選択的ヒスタミン H_1 受容体拮抗作用を有するピペリジニル骨格に、炎症や気管支収縮等に関与するケミカルメディエーターである PAF の受容体への拮抗作用を有するルチジニル骨格を併せ持つことにより、強力にアレルギーに起因する症状を抑制 [1)]することを目的として開発された。

また、ルパタジンにはマスト細胞の脱顆粒、好中球及び好酸球の遊走、サイトカイン放出抑制等の有益な作用を有する可能性も示唆されている [2)]。

2.5.1.2 目標とする適応症

- 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

2.5.1.2.1 アレルギー性鼻炎

AR は鼻粘膜の I 型アレルギー性疾患で、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。I 型アレルギー性疾患のため、アレルギー素因（アレルギーの既往歴、合併症、家族歴）をしばしばもち、血清特異的 IgE 抗体レベルの上昇、局所マスト細胞、血液好酸球の増加、粘膜の非特異的過敏性亢進等の特徴を有する。

その発症機序としては、鼻粘膜上皮細胞間隙を通過した抗原が鼻粘膜表層に分布するマスト細胞の表面で IgE 抗体と結合することによる抗原抗体反応の結果、粘膜型マスト細胞からヒスタミン、ロイコトリエンを主とする多くの化学伝達物質が放出されることによる。これらの化学伝達物質に対する鼻粘膜の知覚神経終末、血管の反応として即時相反応があり、具体的には、くしゃみ、水様性鼻汁、鼻粘膜膨張（鼻閉）が症状として見られる。

一方、抗原曝露後、鼻粘膜内ではマスト細胞又は 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)、ケミカルメディエーター（PAF 等）及び上皮細胞等で産生されるケモカイン（エオタキシン）により炎症細胞の浸潤が起こり、鼻粘膜におけるアレルギー性炎症の進行と同時に様々な刺激に対する鼻粘膜の反応性が亢進する。また、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)]。

AR には大きく、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。

ルパタジンが含まれる薬剤区分である第二世代抗ヒスタミン薬は、持続性アレルギー性鼻炎及び PAR の場合、軽症、中等症及び重症であるくしゃみ・鼻漏型に対する第一選択薬の一つとされており、また、SAR の代表的疾患である花粉症では、第二世代抗ヒスタミン薬は、病型、重症度

を問わず、全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[3]等の AR における治療において重要な役割を担っている。

また、近年 AR での鼻症状により、睡眠障害が引き起こされるとの報告が多くなされており[4,5]、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 D_2・トロンボキサン A_2 薬が推奨されている[3]。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[6]がなされる等、抗ヒスタミン薬は、鼻症状への直接的な効果のみならず、その改善を通じた睡眠という生活の基本を支える活動にも貢献することを通じて、患者の QOL 改善に欠かすことができない位置づけにあるものと考えられる。

2.5.1.2.2　蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒

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ケミカルメディエーターが放出され、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[7]。蕁麻疹患者のうち、約 70%は明らかな誘因が無く、毎日のように繰り返し症状が現れる特発性蕁麻疹であるとの報告もある[8]。

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[7]。

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）が同時期に又は異なる時期で発現し、ほとんどの場合にそう痒を伴う[9]。

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瘙痒を生じる疾患」と定義され、ほぼ全身に痒みを生じる「汎発性皮膚瘙痒症」と体表面の限られた部位に痒みを生じる「限局性皮膚瘙痒症」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[10]。

アトピー性皮膚炎の治療において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[11]。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[12]。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[10]。

2.5.1.3 臨床開発の経緯

2.5.1.3.1 本邦での臨床開発の経緯

本邦においては、20[redacted] 年よりルパタジン錠 10 mg（フマル酸塩として 12.8 mg。以下特段の記載のない限り、含量はルパタジン遊離塩基を示す）を含有する経口錠剤（以下、「ルパタジン錠」という）の臨床開発を開始したが、その時点において海外での外国人及び海外在住日本人を対象としたルパタジンの薬物動態試験、薬力学的試験及びヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験が実施されていた。

上記に加え、ルパタジンの薬物動態的特性について、海外在住日本人と外国人の比較から、民族間の類似性を確認した。ルパタジンの日本人と外国人の薬物動態の類似性及び類薬の国内外の承認用量もおおむね類似していることを踏まえ、本邦でのルパタジン錠の開発に当たっては、ルパタジンの用量を 10 及び 20 mg に設定した上で、SAR 及び CU 患者を対象とした検証的試験において有効性及び安全性を検討した。また、ルパタジンは長期にわたり投与される可能性があることから、PAR 及び皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、CU）に伴うそう痒患者を対象とした長期投与試験において、開始時の用量を 10 mg と設定し、2 週後以降において増量基準に合致した場合に 20 mg への増量を可とした上で、最長 52 週間の安全性を確認した。海外臨床試験成績において、12～17 歳の患者と成人の有効性及び安全性に大きな乖離はないと考えられること、海外承認用量は 12～17 歳の患者についても成人と同一であり、現時点において安全性上の特段の問題は示唆されていないことから、本邦での試験では 12～17 歳の患者を組み入れ、成人と同一の用法・用量を設定し、12～17 歳の患者の有効性及び安全性についても検討した。

なお、本申請に係るルパタジン錠は、海外にて承認販売されている製剤と同一組成の製剤である。

2.5.1.3.1.1 アレルギー性鼻炎

本邦における AR を対象疾患としたルパタジン錠の開発計画は、花粉等季節により要因が増減する SAR と、ダニやハウスダストが主因とされる PAR を対象とし、海外での実薬等を対照とした検証的試験等の結果に基づき検討した。さらに、海外臨床試験成績において、本適応症に対する用量設定に関する知見が豊富に存在していることから、日本人を対象とした用量設定試験は実施しなかった。

ルパタジンの日本人と外国人の薬物動態の類似性及び第二世代抗ヒスタミン薬の国内外の承認用量もおおむね類似していることを踏まえ、本邦における AR に対するルパタジン錠の開発に当たっては、ルパタジンの用量を 10 及び 20 mg（フマル酸塩として 12.8 及び 25.6 mg）に設定した上で、SAR 患者を対象とした検証的試験を 1 試験（2.7.6.28）実施し、有効性及び安全性を検討した。

一方、PAR 患者に対しては、ルパタジンが長期にわたり投与される可能性があることから、投与開始時の用量を 10 mg と設定し、2 週後以降において増量基準に合致した場合に 20 mg への増量を可とした上で、最長 52 週間の安全性の確認を主目的とした非盲検長期投与試験を 1 試験（2.7.6.50）実施した。海外臨床試験成績において、12～17 歳の患者と成人の有効性及び安全性に大きな乖離はないと考えられること、海外承認用量は 12～17 歳の患者についても成人と同一であ

り、現時点において安全性上の特段の問題は示唆されていないことから、TK-041-0101 試験及び TK-041-0102 試験では、12～17 歳の患者を組み入れ、成人と同一の用法・用量を設定し、12～17 歳の患者の有効性及び安全性についても検討した。

以上のとおり、本申請資料において、ルパタジン錠の AR に対する安全性及び有効性評価に関しては、SAR 患者を対象とした二重盲検比較試験（2.7.6.28）及び PAR 患者を対象とした長期投与試験（2.7.6.50）を評価資料とした。

2.5.1.3.1.2　蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒

本邦における CU 及び皮膚疾患に伴うそう痒を対象疾患としたルパタジン錠の開発計画は、海外での検証的試験等の結果に基づき検討した。本剤の外国人と日本人における薬物動態を比較した結果、外国人と日本人の薬物動態は類似していた。さらに、海外臨床試験成績において、本適応症に対する用量設定に関する知見が豊富に存在していることから、日本人を対象とした用量設定試験は実施しなかった。

日本人と外国人の薬物動態の類似性及び第二世代抗ヒスタミン薬の国内外の承認用量もおおむね類似していることを踏まえ、本邦における CU 及び皮膚疾患に伴うそう痒に対するルパタジン錠の開発に当たっては、ルパタジンの用量を 10 及び 20 mg（フマル酸塩として 12.8 及び 25.6 mg）に設定した上で、CU 患者を対象とした検証的試験を 1 試験（2.7.6.45）実施し、有効性及び安全性を検討した。一方、皮膚疾患に伴うそう痒患者に対しては、アレルギー反応が要因とされる種々関連疾患に対する対症療法としての使用が主となると考えられ、その結果、個々の病態により薬剤投与期間は必ずしも一定でないことが想定されること、CU においては、薬物治療により症状が消失又は軽快した後もしばらく抗ヒスタミン薬の内服を続ける方が良い [7)]とされていることから、投与開始時の用量を 10 mg と設定し増量基準に合致した場合に 20 mg への増量を可とした上で、最長 52 週間の安全性の検討を主目的とした非盲検長期投与試験を 1 試験（2.7.6.51）実施した。海外臨床試験成績において、12～17 歳の患者と成人の有効性及び安全性に大きな乖離はないと考えられること、海外承認用量は 12～17 歳の患者についても成人と同一であり、安全性上の特段の問題は示唆されていないことから、TK-041-0201 試験及び TK-041-0202 試験では、12～17 歳の患者を組み入れ、成人と同一の用法・用量を設定し、12～17 歳の患者の有効性及び安全性についても検討した。なお、TK-041-0202 試験においては 12～17 歳の日本人小児患者における薬物動態についても検討した。

以上のとおり、本申請資料において、ルパタジン錠の CU 及び皮膚疾患に伴うそう痒に対する安全性及び有効性評価に関しては、CU 患者を対象とした二重盲検比較試験（2.7.6.45）及び皮膚疾患に伴うそう痒患者を対象とした長期投与試験（2.7.6.51）を評価資料とした。

2.5.1.3.2　海外での臨床開発の経緯

2.5.1.3.2.1　アレルギー性鼻炎

海外での臨床開発においては、SAR 及び PAR に関する効能・効果の取得を目的とした臨床試験が 19[redacted] 年より開始され、文献調査の結果に基づき、臨床開発を計画した。文献調査における検索条件は、12 歳以上の被験者に経口抗ヒスタミン薬を用いて SAR 及び PAR への有効性を評価し

た、二重盲検、プラセボ対照デザインの臨床試験とした。また、臨床開発計画で実施した大半の臨床試験には、外部の科学的諮問委員会からの助言を得た。

全体として、SAR 患者を対象とした 10 試験（アレルゲン曝露試験：3 試験、用量設定試験：2 試験、実薬対照比較試験：5 試験）、PAR 患者を対象とした 7 試験［用量設定試験：1 試験、対照（実薬：5、プラセボ：1）比較試験：6 試験］が実施され、AR 治療におけるルパタジンの有効性及び安全性が評価されている。

これら SAR 又は PAR 患者を対象としたルパタジンの臨床開発において、異なる用量のルパタジン群（用量：主に 10～20 mg）にのべ 2551 例、プラセボにのべ 1083 例が組み入れられた。

SAR 患者を対象とした 10 試験中、7 試験（2.7.6.29、2.7.6.30、2.7.6.31、2.7.6.32、2.7.6.33、2.7.6.34 及び 2.7.6.35）は、多施設共同、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験であり、アレルゲン曝露試験（2.7.6.36、2.7.6.37 及び 2.7.6.38）は、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験であった。また、PAR 患者を対象とした 6 試験（2.7.6.39、2.7.6.40、2.7.6.41、2.7.6.42、2.7.6.43 及び 2.7.6.44）は、多施設共同、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験であり、1 試験（2.7.6.54）は、多施設共同、非盲検、長期投与試験であった。

SAR 及び PAR に対するルパタジンの有効性を評価するための第 III 相試験の 8 試験及び IV 相試験の 1 試験が欧州での承認申請資料における効能・効果を裏付ける主要試験とされた。このうち 5 試験（2.7.6.31、2.7.6.32、2.7.6.33、2.7.6.34 及び 2.7.6.35）は SAR の効能・効果、4 試験（2.7.6.40、2.7.6.41、2.7.6.42 及び 2.7.6.43）は PAR の効能・効果を示す根拠とした。

なお、韓国人 PAR 患者を対象としルパタジンの有効性を評価するための第 III 相試験（2.7.6.44）は欧州におけるルパタジン承認以降に実施された試験である。

その他 3 試験において、AR 患者にアレルゲン曝露したときのルパタジンの有効性をプラセボと比較して評価した（2.7.6.36、2.7.6.37 及び 2.7.6.38 参照）。IC04RUP/II/[redacted] 試験では、VCC における花粉曝露により誘発された症状に対するルパタジンの有効性を評価した。また、ルパタジンの作用発現時間についても検討した。UR/FC[redacted]/IB-02 試験では、特異的アレルゲンの鼻腔内曝露後に鼻腔通気度検査で鼻閉を測定することにより、ルパタジンの有効性を検討した。DC03/RUP/I/[redacted] 試験では、PAF 誘発モデルの評価及びバリデーションと共に、PAF 誘発モデルに対するルパタジンの有効性を検討した。

なお、本申請において SAR 患者を対象とした海外臨床試験（2.7.6.29、2.7.6.30、2.7.6.31、2.7.6.32、2.7.6.33、2.7.6.34 及び 2.7.6.35）及びアレルゲン誘発海外試験（2.7.6.36、2.7.6.37 及び 2.7.6.38）、並びに PAR 患者を対象とした海外臨床試験（2.7.6.39、2.7.6.40、2.7.6.41、2.7.6.42、2.7.6.43、2.7.6.44 及び 2.7.6.54）を参考資料とした。

2.5.1.3.2.2 蕁麻疹

海外での臨床開発において、蕁麻疹に関する効能・効果の取得を目的としたルパタジンの臨床試験が 20[redacted] 年より開始された。これら臨床試験では、個々の皮疹に関して直接的原因又は誘因が明らかでない CU を対象疾患として、さらに特定の刺激が加わった場合に皮疹が誘発される蕁麻疹（遅延型蚊咬傷アレルギー症状、寒冷蕁麻疹）についても評価されている。

CU 及び CU 以外の蕁麻疹患者（以下、非 CU）を対象としたルパタジンの臨床開発において、のべ 754 例の患者が組み入れられた。

CU 及び非 CU 患者を対象とした 4 試験は、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間又はクロスオーバー比較試験であり、第 II 相用量設定試験（2.7.6.46）、第 III 相検証的試験（2.7.6.47）、第 II 相即時型及び遅延型蚊咬傷アレルギー症状に対する有効性評価試験（2.7.6.48）、ACU における許容刺激時間閾値の改善効果を検討する POC 試験（2.7.6.49）であった。

なお、本申請において CU 患者を対象とした海外臨床試験（2.7.6.46 及び 2.7.6.47）及び非 CU 患者を対象とした海外臨床試験（2.7.6.48 及び 2.7.6.49）を参考資料とした。

2.5.1.3.2.3　医薬品医療機器総合機構との相談

国内での臨床試験を実施するにあたり、医薬品医療機器総合機構（以下、「医薬品機構」）と医薬品[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施、番号：# P[redacted]）、及び医薬品[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施、番号：# P[redacted]）を行った。主な相談内容は以下のとおりである。なお、医薬品機構との相談議事録は第 1 部に添付した。

（1）　医薬品[redacted]相談（[redacted]）

1）　目的

[redacted]

2）　ルパタジン錠の[redacted]について

＜相談事項＞

[redacted]について相談した。

＜医薬品機構の意見＞

[redacted]と考える。[redacted]と考える。

[redacted]と考える。

3）　承認[redacted]の考え方について

＜相談事項＞

[redacted]

[redacted]

＜医薬品機構の意見＞

[redacted]と考える。[redacted]と考える。

4） 相談を踏まえた対応

以上の医薬品機構の助言に基づき、これらの検証的試験及び長期投与試験の成績を主要試験成績として、申請臨床データパッケージを構築することとした。なお、試験デザインについては、医薬品機構の意見を踏まえて再検討した。また、国内臨床試験における[redacted]についても、医薬品機構の意見を踏まえて再検討した。

（2） 医薬品[redacted]相談（[redacted]）

1） 目的

[redacted]

[redacted]

＜医薬品機構の意見＞

①　[redacted]について

[redacted]

②　[redacted]について

[redacted]と考える。[redacted]と考える。[redacted]と考える。

[redacted]と考える。[redacted]と考える。

[redacted]

3）　[redacted]について

＜医薬品機構の意見＞

[redacted]試験成績に関して、以下の説明を[redacted]に含める必要があると考える。

- [redacted]
- [redacted]について

- [redacted]

4） 相談を踏まえた対応

以上の医薬品機構の助言に基づき、[redacted]については、[redacted]（試験番号[redacted]及び[redacted]）の試験成績を確認し、[redacted]の[redacted]を整備した。

2.5.1.3.2.4 臨床データパッケージ

国内にて実施した AR、CU 及び皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、CU）に伴うそう痒患者を対象とした臨床試験を表 2.5.1.3-1 に示す。

本申請に際し、AR 患者を対象とした 2 試験（2.7.6.28 及び 2.7.6.50）並びに CU 及び皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒患者を対象とした 2 試験（2.7.6.45 及び 2.7.6.51）は評価資料であり、ルパタジン錠の日本人での有効性及び安全性を評価する上で重要な試験である。

表 2.5.1.3-1　国内にて実施した AR、CU 及び皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、CU）に伴うそう痒患者を対象とした臨床試験一覧

試験番号 （実施国）	主要な目的	デザイン	投与量（mg） 投与期間 （投与経路：経口）	資料番号 （参照先）	資料区分
AR 患者を対象とした国内臨床試験					
TK-041-0101 （日本）	有効性及び安全性	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	ルパタジン：10、20 3 週間（導入期：1 週間、治療期：2 週間）	5.3.5.1.1ar （2.7.6.28）	評価
TK-041-0102 （日本）	長期投与時における有効性及び安全性	III 相、非盲検	ルパタジン：10 最短 12 週間、最長 52 週間 （20 mg に増量可）	5.3.5.2.1 （2.7.6.50）	評価
CU 患者を対象とした国内臨床試験					
TK-041-0201 （日本）	有効性及び安全性	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	ルパタジン：10、20 2 週間	5.3.5.1.1u-sp （2.7.6.45）	評価
皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒患者を対象とした国内臨床試験					
TK-041-0202 （日本）	有効性及び長期投与における安全性 成人及び小児の薬物動態	III 相、多施設共同、非盲検	ルパタジン：10 最短 12 週間、最長 52 週間 （20 mg に増量可）	5.3.5.2.2 （2.7.6.51）	評価

また、本申請では海外で実施された臨床薬理試験（表 2.5.1.3-2）、薬力学的試験（表 2.5.1.3-3）、並びに AR 患者及び CU 患者を対象とし、ルパタジンの有効性及び安全性を検討した試験（表 2.5.1.3-4）の成績を利用し、国内データを補完することとした。これら海外で実施された臨床試験のうち、ICH E14 ガイドライン [13)]に従い、QT/QTc 間隔について検討した試験（2.7.6.53）については評価資料とし、その他は参考資料とした。

表 2.5.1.3-2　海外にて実施された臨床薬理試験一覧

試験番号 （実施国）	主要な目的	デザイン	投与量（mg） 投与方法 （投与経路：経口）	資料番号 （参照先）	資料区分
薬物動態					
［日本人における薬物動態］					
DC05/RUP/I[redacted] （イギリス）	薬物動態 （海外在住日本人）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	ルパタジン：10、20、40 反復（5 日間）	5.3.2.1.1 (2.7.6.12)	参考
［外国人における薬物動態］					
UR/FC[redacted]/I-02 （スペイン）	相対的 BA（錠剤と液剤の比較）	無作為化、非盲検、クロスオーバー	ルパタジン：10 単回	5.3.1.2.1 (2.7.6.1)	参考
IC012RUP/1[redacted] （スペイン）	治療用量及び治療用量を超える用量での薬物動態	無作為化、単盲検、プロセボ及び実薬対照、並行群間	ルパタジン：10、100 反復（5 日間）	5.3.5.4.1 (2.7.6.53)	評価
RD 477/209[redacted] （イギリス）	薬物動態（単回投与）	無作為化、二重盲検、クロスオーバー	ルパタジンフマル酸塩：10、20、40 単回	5.3.3.1.2 (2.7.6.13)	参考
RD 477/209[redacted] （イギリス）	薬物動態（反復投与）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー、用量漸増	ルパタジンフマル酸塩：20、40 反復（7 日間）	5.3.3.1.3 (2.7.6.14)	参考
URC 023/993407 （イギリス）	吸収、代謝、排泄及び薬物動態パラメーター（マスバランス試験）	非盲検	ルパタジン：40 単回	5.3.3.1.4 (2.7.6.15)	参考
RD 477/20680 （イギリス）	薬物動態	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー、用量漸増	ルパタジンフマル酸塩：2、5、10、20、40、80 単回	5.3.4.1.1 (2.7.6.24)	参考
内因性要因					
UR/FC[redacted]/I-01 （フランス）	高齢者（65 歳以上）及び若年者での薬物動態	非盲検	ルパタジン：10 反復（7 日間）	5.3.3.3.1 (2.7.6.16)	参考
外因性要因					
UR/FC[redacted]/I-02 （フランス）	空腹時又は非空腹時の薬物動態	無作為化、非盲検、クロスオーバー	ルパタジン：20 単回	5.3.3.4.1 (2.7.6.17)	参考
相互作用					
IC03RUP/I[redacted] （スペイン）	グレープフルーツジュースとの相互作用	無作為化、非盲検、クロスオーバー	ルパタジン：10 単回	5.3.3.4.2 (2.7.6.18)	参考
UR/FC[redacted]/I-04 （フランス）	エリスロマイシンとの相互作用	無作為化、非盲検、クロスオーバー	ルパタジン：20 反復（7 日間）	5.3.3.4.3 (2.7.6.19)	参考
IC08RUP/1/[redacted] （スペイン）	アジスロマイシンとの相互作用	無作為化、非盲検、クロスオーバー	ルパタジン：10 反復（6 日間）	5.3.3.4.4 (2.7.6.20)	参考
UR/FC[redacted]/I-03 （フランス）	ケトコナゾールとの相互作用	無作為化、非盲検、クロスオーバー	ルパタジン：20 反復（7 日間）	5.3.3.4.5 (2.7.6.21)	参考
IC09RUP/1/[redacted] （スペイン）	フルオキセチンとの相互作用	無作為化、非盲検、クロスオーバー	ルパタジン：10 反復（4 日間）	5.3.3.4.6 (2.7.6.22)	参考
DC01/RUP/I[redacted] （スペイン）	ミダゾラムとの相互作用	非盲検、クロスオーバー	ルパタジン：10 反復（5 日間）	5.3.3.4.7 (2.7.6.23)	参考
UR/FC[redacted]/I-01 （スペイン）	アルコールの中枢作用に及ぼす影響	無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、クロスオーバー	ルパタジン：10、20 単回	5.3.4.1.4 (2.7.6.27)	参考

表 2.5.1.3-3　海外にて実施された薬力学試験一覧

試験番号 （実施国）	主要な目的	デザイン	投与量（mg） 投与方法 （投与経路：経口）	資料 番号 （参照先）	資料 区分
薬力学					
RD 477/209[redacted] （イギリス）	ヒスタミン誘発性発赤抑制効果	無作為化、二重盲検、クロスオーバー	ルパタジンフマル酸塩：10、20、40 単回	5.3.3.1.2 (2.7.6.13)	参考
RD 477/209[redacted] （イギリス）	ヒスタミン誘発性発赤抑制効果	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増	ルパタジンフマル酸塩：20、40 反復（7 日間）	5.3.3.1.3 (2.7.6.14)	参考
RD 477/20680 （イギリス）	用量漸増時の忍容性 皮内ヒスタミン及びPAF誘発性皮膚発赤の抑制効果	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、クロスオーバー	ルパタジンフマル酸塩：2、5、10、20、40、80 単回	5.3.4.1.1 (2.7.6.24)	参考
RD 477/21289 （イギリス）	PAF 誘発性血小板凝集化抑制効果	非盲検、用量漸増	ルパタジンフマル酸塩：40、80 単回	5.3.4.1.2 (2.7.6.25)	参考
UR/FC[redacted]/I-01 （スペイン）	中枢及び末梢神経抑制作用並びにヒスタミン誘発性発赤抑制効果	無作為化、二重盲検、実薬及びプラセボ対照、クロスオーバー	ルパタジンフマル酸塩：10、20、40、80 単回	5.3.4.1.3 (2.7.6.26)	参考
IC014RUP/1[redacted] （スペイン）	中枢神経抑制作用への影響	無作為化、二重盲検、プラセボ及び陽性対照、クロスオーバー	ルパタジン：10 反復（7 日間）	5.3.5.4.5 (2.7.6.57)	参考
DM02RUP/IV/[redacted] （オランダ）	運転能力への影響	無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、クロスオーバー	ルパタジン：10 単回	5.3.5.4.4 (2.7.6.56)	参考
IC04RUP/II/[redacted] （オーストリア）	アレルゲン曝露装置における鼻閉及び鼻汁に対する効果	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー	ルパタジン：10 反復（8 日間）	5.3.5.1.9ar (2.7.6.36)	参考
UR/FC[redacted]/IB-02 （スペイン）	アレルゲン鼻腔内チャレンジテストによるルパタジンの有効性	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー	ルパタジンフマル酸塩：10、20、40 単回	5.3.5.1.10ar (2.7.6.37)	参考
DC03/RUP/I[redacted] （スペイン）	PAF 経鼻投与に対する抑制作用	無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、クロスオーバー	ルパタジン：20 単回	5.3.5.1.11ar (2.7.6.38)	参考
IC012RUP/1[redacted] （スペイン）	QT/QTc 間隔への影響	無作為化、単盲検、プラセボ及び陽性対照、並行群間	ルパタジン：10、100 反復（5 日間）	5.3.5.4.1 (2.7.6.53)	評価
DC05/RUP/I[redacted] （イギリス）	認知機能への影響（海外在住日本人）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	ルパタジン：10、20、40 反復（5 日間）	5.3.3.1.1 (2.7.6.12)	参考

表 2.5.1.3-4　海外にて実施された SAR、PAR 及び CU 患者を対象とした臨床試験一覧（1/2）

試験番号 （実施国）	主要な目的	デザイン	投与量（mg） 投与期間 （投与経路：経口）	資料番号 （参照先）	資料区分
SAR 患者を対象とした臨床試験					
RD 477/21212 （イギリス）	有効性及び忍容性（安全性）	II 相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間	ルパタジンフマル酸塩：10、20 2 週間	5.3.5.1.2ar (2.7.6.29)	参考
RD 477/22115 （イギリス）	有効性、安全性及び QOL	II 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	ルパタジン：2.5、5、10、20 2 週間	5.3.5.1.3ar (2.7.6.30)	参考
IC05/RUP/4[redacted] （スペイン、ドイツ等）	有効性及び安全性	IV 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間	ルパタジン：10 デスロラタジン：5 4 週間	5.3.5.1.4ar (2.7.6.31)	参考
UR/FC[redacted]/III-01 （スペイン）	有効性及び安全性	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間	ルパタジン：10 エバスチン：10 2 週間	5.3.5.1.5ar (2.7.6.32)	参考
UR/FC[redacted]/III-03 （スペイン）	有効性及び安全性	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間	ルパタジン：10、20 セチリジン：10 2 週間	5.3.5.1.6ar (2.7.6.33)	参考
UR/FC[redacted]/III-04 （フランス）	有効性及び安全性	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間	ルパタジン：10、20 ロラタジン：10 2 週間	5.3.5.1.7ar (2.7.6.34)	参考
UR/FC[redacted]/III-04 （南アフリカ）	有効性及び安全性	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間	ルパタジン：10、20 ロラタジン：10 2 週間	5.3.5.1.8ar (2.7.6.35)	参考
IC04RUP/II[redacted] （オーストリア）	有効性及び安全性	II 相、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー	ルパタジン：10 8 日間	5.3.5.1.9ar (2.7.6.36)	参考
UR/FC[redacted]/IB-02 （スペイン）	特異的アレルゲンによる経鼻負荷試験に対する反応を指標とした有効性	I-B 相、、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー	ルパタジンフマル酸塩：10、20 、40 5 週間（4 回の単回投与）	5.3.5.1.10ar (2.7.6.37)	参考
DC03/RUP/I[redacted] （スペイン）	1) PAF 誘発モデルの評価及びバリデーション 2) PAF 誘発モデルにおけるルパタジンの有効性	I 相、、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、クロスオーバー	ルパタジン：20 レボセチリジン：10 5 日間	5.3.5.1.11ar (2.7.6.38)	参考
PAR 患者を対象とした臨床試験					
RD 477/21416 （スペイン、イギリス）	有効性及び安全性	II 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	ルパタジンフマル酸塩：10、20 4 週間	5.3.5.1.12ar (2.7.6.39)	参考
UR/FC[redacted]/III-01 （ポーランド、チェコ共和	有効性及び安全性	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲	ルパタジン：10、20	5.3.5.1.14ar (2.7.6.41)	参考

試験番号 （実施国）	主要な目的	デザイン	投与量（mg） 投与期間 （投与経路：経口）	資料番号 （参照先）	資料区分
国）		検、プラセボ及び実薬対照、並行群間	ロラタジン：10 4 週間		
UR/FC[redacted]/III-02 （スペイン）	有効性及び安全性	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間	ルパタジン：10 エバスチン：10 4 週間	5.3.5.1.15ar （2.7.6.42）	参考

表 2.5.1.3-4　海外にて実施された SAR、PAR 及び CU 患者を対象とした臨床試験一覧(2/2)

試験番号 (実施国)	主要な目的	デザイン	投与量 (mg) 投与期間 (投与経路：経口)	資料番号 (参照先)	資料区分
UR/FC[redacted]/III-03 (フランス)	有効性及び安全性	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間	ルパタジン：10、20 セチリジン：10 4 週間	5.3.5.1.16ar (2.7.6.43)	参考
IC01RUP/IV/[redacted] (スペイン)	有効性及び安全性	IV 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	ルパタジン：10 4 週間	5.3.5.4.2 (2.7.6.54)	参考
	安全性	多施設共同、非盲検	ルパタジン：10 12 箇月		
IC06RUP/3/[redacted] (ルーマニア、チリ等)	有効性及び安全性	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間	ルパタジン：10 セチリジン：10 12 週間	5.3.5.1.13ar (2.7.6.40)	参考
AGR_P3 (韓国)	有効性及び安全性	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間	ルパタジン：10（1 日 2 回） ベポタスチンベシル酸塩：10（1 日 2 回） 4 週間	5.3.5.1.17ar (2.7.6.44)	参考
CU 患者等を対象とした臨床試験					
IC02RUP/II/[redacted] (フランス、ハンガリー等)	有効性、至適用量及び耐用量	II 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	ルパタジン：5、10、20 4 週間	5.3.5.1.2u-sp (2.7.6.46)	参考
IC010RUP/3/[redacted] (スペイン、ドイツ等)	有効性及び安全性	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	ルパタジン：10、20 6 週間	5.3.5.1.3u-sp (2.7.6.47)	参考
DM03/RUP/IV/[redacted] (フィンランド)	蚊に刺された後 15 分及び 24 時間の蚊咬傷の大きさと痒みを指標とした、蚊咬傷アレルギー患者の蚊咬傷に対する有効性及び安全性	II 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー	ルパタジン：10 4 日間	5.3.5.1.4u-sp (2.7.6.48)	参考
DC02/RUP/IV/[redacted] (スペイン、ドイツ)	ACU 患者の CSTT の改善を指標とした有効性及び安全性	IV 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー	ルパタジン：10（1 日 2 回） 7 日間	5.3.5.1.5u-sp (2.7.6.49)	参考

2.5.1.4　現行の標準的な臨床開発との適合性（GCP の遵守）

本申請資料の評価資料として添付した国内 4 試験 (2.7.6.28、2.7.6.50、2.7.6.45 及び 2.7.6.51) は、全てヘルシンキ宣言に基づく倫理基準に従って実施された。

治験審査委員会等の手順、インフォームドコンセント、治験実施計画書の遵守、書類管理、データ収集、原資料（診療録等）の閲覧及び報告されたデータとの照合有害事象の報告、記録の保存等については、GCP を遵守した。

また、本申請資料の評価資料として添付した QT/QTc 間隔への影響等を検討した試験 (2.7.6.53) を含む海外試験についても、各実施地域での規制要件に加え、試験実施、記録保管、データ収集

及び規制当局への提出について GCP 及び ICH ガイドラインに従い、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守して計画及び実施された。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 概括評価

本承認申請の対象医薬品であるルパタジン錠 10 mg の組成は、現在、世界各国で販売されている組成と同一である。

ルパタジン 1 錠あたりの組成を表 2.5.2.1-1 に示す。

国内外で実施した臨床試験では、含量比率は異なるが、同一の組成成分によって構成された複数のルパタジン製剤を使用した。

ただし、評価資料である国内で実施した第 III 相試験（2.7.6.28、2.7.6.50、2.7.6.45 及び 2.7.6.51）及び QT/QTc 間隔に対する潜在的影響に加え薬物動態を検討した試験（2.7.6.53）、並びに海外在住日本人の薬物動態試験（2.7.6.12）及び海外で実施した全ての第 III 相試験に使用した製剤は表 2.5.2.1-1 に示した組成と同一である。

表 2.5.2.1-1 ルパタジン錠 10 mg の組成

組成	1 錠中の含量（mg）	用途
有効成分		
ルパタジンフマル酸塩	12.8[a]	有効成分
添加物		
アルファ化デンプン	[redacted]	[redacted]
結晶セルロース	[redacted]	[redacted]
三二酸化鉄	[redacted]	着色剤
黄色三二酸化鉄	[redacted]	着色剤
乳糖水和物	[redacted]	[redacted]
ステアリン酸マグネシウム	[redacted]	[redacted]

a：ルパタジンとして 10 mg

各臨床試験における、ルパタジンの未変化体及びその代謝物の濃度測定に用いた分析法は、Consensus Conference of Washington による勧告（Consensus Conference of Washington, 1992）[14]及び FDA のガイドライン（Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation, FDA, 2001）[15]に従って、バリデーションを行った（バリデーション試験成績は 5.3.1.4 参照）。

ヒト血漿中ルパタジン及び代謝物の安定性試験において、検討した保存条件下で安定であった。

また、ルパタジン錠 10 mg を用いた *in vitro* 溶出試験[16]において、0.1 mol/L 塩酸、pH 4.5 緩衝液及び pH 6.8 緩衝液を試験液としたとき、ルパタジンの 30 分後の溶出率はそれぞれ約 100、約 95 及び約 78%であり、酸性条件下で有効成分量のほぼ 100%が 5 分以内に溶出した。

さらに、健康被験者を対象とし、ルパタジン錠剤の BA を検討することを目的とした試験（2.7.6.1）において、ルパタジンが速やかに吸収されることが示唆された。

以上のような生物薬剤学的特性に基づき、ルパタジン錠剤は臨床開発製剤として適切であると判断した。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 概括評価

（1） ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験として、ルパタジンの血漿タンパク結合率（2.7.6.2 及び 2.7.6.3）、代謝に関与する CYP アイソザイムを特定するため、ルパタジンのヒト CYP 分子種発現系ミクロソームでの代謝（2.7.6.4）、ヒト肝代謝に対する作用（2.7.6.5）、異なる CYP アイソザイムに対するルパタジンの阻害作用（2.7.6.6 及び 2.7.6.7）、CYP アイソザイムに対するルパタジンの誘導作用（2.7.6.8）、7-HMC-グルクロノシルトランスフェラーゼに対する影響（2.7.6.9）、ルパタジンとトランスポーターであるヒト OATP1B1 及び OATP1B3 を介した相互作用（2.7.6.10）及びルパタジンと MDR1 及び BCRP との相互作用（2.7.6.11）について検討した。

（2） 臨床薬理試験

薬物動態については、海外在住日本人を対象とした薬物動態（2.7.6.12）に加え、健康被験者を対象として、臨床推奨用量である 10 mg から 100 mg までの高用量を単回又は反復投与した 6 試験（2.7.6.1、2.7.6.13、2.7.6.14、2.7.6.15、2.7.6.24 及び 2.7.6.53）においてルパタジン及びその代謝物の薬物動態プロファイルを検討すると共に日本人と外国人の薬物動態の類似性を比較検討した。

これら試験には、^{14}C-ルパタジン 40 mg を単回投与したときの、吸収、代謝、排泄（2.7.6.15）及び相対的 BA を検討した試験（2.7.6.1）及び最大臨床推奨用量（20 mg）の 5 倍に相当する最大 100 mg までの高用量での薬物動態及び安全性について検討した試験（2.7.6.53）も含まれる。

内因性要因については、65 歳以上の高齢者での薬物動態を検討（2.7.6.16）すると共に、日本人皮膚疾患を伴うそう痒を有する日本人患者を対象とし、成人と小児（12～17 歳）の薬物動態特性についても比較した（2.7.6.51 参照）。

また、外因性要因については、ルパタジンの薬物動態に対する食事の影響（2.7.6.17）を検討した。また、ルパタジンは CYP3A4 の基質であることから、CYP3A4 の基質及びその阻害／誘導薬剤と併用した場合、薬物動態プロファイルに影響する可能性があるため、特定の薬物等（グレープフルーツジュース、エリスロマイシン、アジスロマイシン、ケトコナゾール、フルオキセチン及びミダゾラム）間の相互作用に関する試験（2.7.6.18、2.7.6.19、2.7.6.20、2.7.6.21、2.7.6.22 及び 2.7.6.23）を実施し、臨床使用上考慮すべき相互作用を特定した。

さらに、ルパタジンとアルコール併用時の中枢作用に及ぼす影響を単回投与試験（2.7.6.27）において評価した。

（3） 臨床薬力学試験

ルパタジンは、*in vitro* 及び *in vivo* の試験において、強力な PAF 拮抗剤であることが示されている。このため、ルパタジンの薬力学的作用である抗ヒスタミン作用及び PAF 拮抗作用を評価した。

ヒスタミン又は PAF の皮内注入により誘発される発赤及び丘疹抑制作用を、プラセボと比較することにより、ルパタジンのヒトにおける抗ヒスタミン作用及び PAF 拮抗作用を検討した。

ルパタジンとその代謝物の血漿中濃度と発赤抑制率を、単回投与試験（2.7.6.13）、反復投与試験（2.7.6.14）、用量漸増試験（2.7.6.24）において評価し、さらに 2 つの試験（2.7.6.26 及び 2.7.6.27）における副次解析により補完した。

PAF 特異的阻害は、*ex vivo* での PAF 誘発性の血小板凝集化試験（2.7.6.25）において評価した。

ルパタジンの運転能力に及ぼす影響及び中枢系機能に及ぼす影響を 2 つの試験（2.7.6.56 及び 2.7.6.57）において評価した。

AR 患者を対象としたルパタジンの鼻閉及び鼻汁に対する効果、アレルゲン鼻腔内チャレンジテストによるルパタジンの有効性を 2 つの試験（2.7.6.36 及び 2.7.6.37）において評価した。

また、PAF 誘発モデルのバリデーションに加え、ルパタジン投与後の PAF 経鼻投与の効果に対する阻害効果を、AR 患者及び健康被験者を対象とした試験（2.7.6.38）において評価した。

さらに、ICH E14 ガイドライン[13)]に従い、QT/QTc 間隔について検討した試験（2.7.6.53）において、ルパタジンに心室再分極に対する薬理作用を評価すると共に、臨床推奨用量を超える用量（100 mg/日）での薬物動態プロファイルについても評価した。

また、海外在住日本人健康被験者を対象とし、認知機能への影響を評価した（2.7.6.12 参照）。

2.5.3.2　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

（1）　血漿タンパク結合

ヒト血漿タンパク結合率は、ルパタジンフマル酸塩の 1～25 ng/mL の濃度範囲において 98.3～99.1%であった（2.7.6.2 参照）。

また、ヒトの血漿タンパク結合率は、ルパタジンフマル酸塩濃度 1～500 ng/mL において 98.4～98.8%であった。PBS で 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、ルパタジンフマル酸塩濃度 1～500 ng/mL において 97.6～98.3%であった。*Ex vivo* サンプルから得られたヒト血漿タンパク結合率は 98.0～99.1%であった（2.7.6.3 参照）。

（2）　肝代謝及び薬物相互作用

ルパタジンは、ヒト CYP 分子種発現系ミクロソームの CYP3A4、CYP2C19 及び CYP2D6 により代謝された（2.7.6.4 参照）。

ミダゾラムヒドロキシラーゼ活性によるルパタジンの代謝において、最も良好な相関（$r = 0.88$、$p < 0.00002$）が得られ、生体におけるルパタジンの代謝は、CYP3A4 に関連することが示唆された。CYP2C9 及び CYP2C19 活性との相関も認められた。

ルパタジンは CYP2B6、CYP4A、CYP2C9 及び CYP2A6 活性に影響を与えなかったが、CYP3A4 及び CYP2D6 は、ルパタジンにより有意に阻害された（2.7.6.6 参照）。

ルパタジンによる CYP2C8 の阻害機構は、競合阻害と考えられ、総ルパタジン濃度から算出した推定 K_i は 2.53 μM、タンパク結合を考慮した非結合 K_i は 0.92 μM であった（2.7.6.7 参照）。

ルパタジンの高濃度（10 μM、CYP3A4 については 1～10 μM）で CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導が認められたが、臨床使用上想定される日本人にルパタジン 20 mg 投与後の C_{max}（約 0.02 μM）では肝臓において CYP1A2 及び CYP2B6 を誘導する可能性は低いと考えられた（2.7.6.8 参照）。一方、CYP3A4 については、ルパタジン 5 日間の反復投与時に併用投与したミダゾラムの血中濃度に減少が認められなかった（2.7.6.23）ため、CYP3A4 の誘導リスクは低いと考えられた。

ルパタジンとミクロソームタンパク結合率（平均値）は、UGT1A1 で 45.8%、UGT2B7 で 64.1%であった。また、R 値は、薬物相互作用ガイドライン［EMA ガイドライン [17]（Guideline on the Investigation of Drug Interactions）及び FDA ガイダンス [18]（Guidance for Industry. Drug Interaction Studies – Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing and Labeling Recommendations, Draft Guidance.）］で示されている値を大きく下回っており、*in vivo* において、ルパタジンによる UGT1A1 及び UGT2B7 阻害のリスクはほとんどないものと考えられた（2.7.6.9 参照）。

ルパタジン濃度範囲（0.02、0.07、0.2、0.6、1.8、5.5 及び 16.5 μM）において、ルパタジンが OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害する傾向が認められたが、本試験での濃度範囲は、日本人にルパタジン 20 mg 投与後の C_{max} よりも高く、OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害リスクはほとんどないものと考えられた（2.7.6.10 参照）。

In vivo でのルパタジンによる MDR1 阻害は、肝臓ではほとんどないものと考えられたが、腸管における影響を完全に否定することは困難と考えられた。一方、BCRP 阻害のリスクは、肝臓及び腸管いずれの輸送においてもほとんどないものと考えられた（2.7.6.11 参照）。

2.5.3.3　臨床薬理試験

2.5.3.3.1　薬物動態

2.5.3.3.1.1　日本人における薬物動態

ルパタジン 1 日 1 回反復経口投与（10、20 又は 40 mg）後の薬物動態プロファイルを日本人健康被験者（海外在住）において評価した（2.7.6.12 参照）。

ルパタジン 10 及び 20 mg 初回経口投与後のルパタジン、BCP 及び BCP-OH の薬物動態パラメーターを表 2.5.3.3-1 に示す。

表 2.5.3.3-1　ルパタジン 10 及び 20 mg 初回経口投与後のルパタジン、BCP 及び BCP-OH の薬物動態パラメーター（日本人）

試験番号	DC05/RUP/L[redacted]		
例数	7	用量：10 mg	用量：20 mg
C_{max}（ng/mL）	ルパタジン	4.62 ± 1.51（2.37～6.83）	6.88 ± 3.64（4.53～14.71）
	BCP	2.02 ± 0.70（1.51～3.17）	2.95 ± 0.67（2.26～3.89）
	BCP-OH	1.15 ± 0.19（0.89～1.43）	1.97 ± 0.38（1.48～2.51）
t_{max}（h）[a]	ルパタジン	0.67（0.67～2.00）	1.00（0.67～1.50）
	BCP	1.50（1.00～4.00）	1.52（1.00～4.00）
	BCP-OH	4.00（4.00～6.00）	4.00（3.00～6.00）
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	ルパタジン	15.39 ± 6.45（9.38～26.99）	27.82 ± 14.21（17.62～58.32）
	BCP	29.56 ± 9.96（20.89～50.43）	49.52 ± 11.00（36.21～65.02）
	BCP-OH	26.66 ± 5.70（19.50～35.66）	42.90 ± 8.75（31.73～53.12）
$t_{1/2}$（h）	ルパタジン	4.76 ± 2.07（2.58～7.75）	7.09 ± 2.00（3.39～9.00）
	BCP	－	－
	BCP-OH	－	－

平均値 ± 標準偏差（範囲）
a：中央値（範囲）

［5.3.3.1.1 Table 5、6 及び 7 を改変］

ルパタジン 10 mg 初回投与後の吸収は速やかであり、t_{max}（中央値）は 0.67 h であった。また、C_{max}（平均値 ± 標準偏差、以下同じ）は 4.62 ± 1.51 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$は 15.39 ± 6.45 ng·h/mL、$t_{1/2}$ は 4.76 ± 2.07 h であった。

ルパタジン 20 mg 初回投与後の吸収も速やかであり、t_{max}（中央値）は 1.00 h であった。また、C_{max}（平均値 ± 標準偏差。以下同じ）は 6.89 ± 3.64 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$は 27.82 ± 14.21 ng·h/mL、$t_{1/2}$ は 7.09 ± 2.00 h であった。

ルパタジン 10 及び 20 mg 反復経口投与後（1 日 1 回 5 日間）の薬物動態パラメーターを表 2.5.3.3-2 に示す。

ルパタジン 10 mg 反復投与後の C_{max}（平均値 ± 標準偏差、以下同じ）は 5.02 ± 2.08 ng/mL、定常状態における AUC_{0-t} は 18.57 ± 6.24 ng·h/mL であった。

ルパタジン 20 mg 反復投与後の C_{max}（平均値 ± 標準偏差。以下同じ）は 10.65 ± 5.91 ng/mL、定常状態における AUC_{0-t} は 35.63 ± 15.58 ng· h/mL であった。

ルパタジン 10 mg 投与 5 回目のルパタジンの C_{max} 及び AUC 値の上昇はそれぞれ約 9 及び 21%であり、定常状態に達したルパタジン濃度は初回投与後に得た濃度に近かった。

代謝物である BCP 及び BCP-OH の初回投与後の C_{max}（平均値）はそれぞれ 2.02 及び 1.15 ng/mL（表 2.5.3.3-1）、反復投与後はそれぞれ 2.61 及び 2.10 ng/mL であった（表 2.5.3.3-2 参照）。

これらの代謝物の t_{max}（中央値）は、BCP に関しては 1.50 h、BCP-OH に関しては 4.00 h であった。

投与 5 日目の AUC は、投与 1 日目の AUC との比較において、BCP 及び BCP-OH のいずれの代謝物においても、わずかな上昇が観察されたのみであった。

表 2.5.3.3-2　ルパタジン 10 及び 20 mg 1 日 1 回 5 日間反復経口投与後の定常状態における ルパタジン、BCP 及び BCP-OH の薬物動態パラメーター（日本人）

試験番号	DC05/RUP/[redacted]		
例数	7	用量：10 mg	用量：20 mg
C_{max}（ng/mL）	ルパタジン	5.02 ± 2.08（2.49～8.89）	10.65 ± 5.91（5.99～23.45）
	BCP	2.61 ± 0.57（1.97～3.52）	5.04 ± 1.36（3.48～6.67）
	BCP-OH	2.10 ± 0.32（1.61～2.58）	3.10± 0.59（2.44～4.18）
t_{max}（h）[a]	ルパタジン	1.00（0.67～1.50）	0.70（0.67～1.50）
	BCP	3.00（0.67～4.00）	1.50（0.70～3.00）
	BCP-OH	6.00（4.00～8.00）	4.00（1.50～6.00）
$AUC_{0-\tau}$（ng·h/mL）	ルパタジン	18.57 ± 6.24（13.27～28.34）	35.63 ± 15.58（23.58～69.65）
	BCP	32.67 ± 10.36（22.80～51.83）	57.83 ± 16.96（40.60～83.85）
	BCP-OH	35.85 ± 4.00（29.10～40.61）	50.61 ± 11.47（37.46～70.67）
$t_{1/2}$（h）	ルパタジン	6.56 ± 2.35（3.17～9.17）	10.57 ± 4.73（5.19～16.86）
	BCP	20.65 ± 3.76（14.94～26.17）	24.79 ± 4.68（18.69～33.71）
	BCP-OH	35.91 ± 6.55（24.67～43.81）	36.01 ± 6.24（30.75～48.97）

平均値 ± 標準偏差（範囲）
a：中央値（範囲）

［5.3.3.1.1 Table 5、6 及び 7 を改変］

2.5.3.3.1.2　外国人における薬物動態

海外試験 5 試験（2.7.6.1、2.7.6.13、2.7.6.16、2.7.6.18 及び 2.7.6.53）におけるルパタジン 10 mg 単回経口投与後の薬物動態パラメーターを表 2.5.3.3-3 に示す。

薬物動態パラメーター解析において最大の被験者数を有している主要な薬物動態試験である IC012RUP/1/[redacted] 試験において、ルパタジン 10 mg 単回投与後、吸収は速やかであり、t_{max}（中央値）は約 1 h であった。また、ルパタジン 10 mg 単回投与後の C_{max}（平均値）は 4.03 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$（平均値）は 12.36 ng· h/mL、$t_{1/2}$（平均値）は 6.07 h であった。

表 2.5.3.3-3　ルパタジン 10 mg 単回経口投与後のルパタジン、BCP 及び BCP-OH の薬物動態パラメーターの比較（外国人）

試験番号		IC012RUP/1[redacted]	RD 477/209[redacted] 注)	UR/FC[redacted]/I-02	IC03RUP/I[redacted]	UR/FC[redacted]/I-01
例数		40	8	12	24	12
t_{max}（h）[a]	ルパタジン	0.86（0.5～2）	0.88[b]（0.5～1）	0.75（0.5～1.5）	1.0（0.5～1.5）	1.0（1～2）
	BCP	2.79（1～4）	1.75[b]（0.5～4）（n = 6）	2.75（0.75～4）	1.5（1～6）	2.0（1～6）
	BCP-OH	3.68（2～6）	n.d	5（4～6）	6.0（3～8.07）	6.0（2～8）
C_{max}（ng/mL）	ルパタジン	4.03 ± 2.14	2.33 ± 0.78	2.23 ± 1.40	2.89 ± 1.72	1.54 ± 0.72
	BCP	1.81 ± 0.52	1.56 ± 0.69（n = 6）	1.33 ± 0.52	1.53 ± 0.61	1.43 ± 0.47
	BCP-OH	0.96 ± 0.26	n.d	0.69 ± 0.29	0.68 ± 0.16	0.77± 0.20
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	ルパタジン	12.36 ± 6.41	8.68 ± 3.14	5.51 ± 2.40	10.00 ± 5.95	8.11 ± 3.62（n = 9）
	BCP	21.48 ± 9.92	25.81 ± 7.51（n = 5）	20.49 ± 7.61	28.69 ± 14.45	15.86 ± 6.11[c]
	BCP-OH	15.15 ± 3.73	n.d	19.83 ± 6.35	22.62 ± 6.12	11.21 ± 3.50[c]
$t_{1/2}$（h）	ルパタジン	6.07 ± 3.36	4.62 ± 2.83	4.33 ± 2.73	5.53 ± 4.22	4.04 ± 1.57
	BCP	9.29 ± 2.16	13.61 ± 7.39（n = 5）	21.87 ± 4.29	n.c.	n.c.
	BCP-OH	10.41 ± 3.33	n.d	34.74 ± 19.79	n.c.	n.c.
Vz/F（L）	ルパタジン	7567 ± 3182	n.c.	11733 ± 5234	8379 ± 4281	7899 ± 2363
CL/F（L/h）	ルパタジン	1036 ± 543	n.c.	2141 ± 862	1286 ± 574	1459 ± 618

平均値 ± 標準偏差（範囲）
a：中央値（範囲）、b：平均値、c：AUC_{0-24}
n.c.：未計算、n.d.：未測定
注：ルパタジンフマル酸塩として 10 mg 投与

次に、海外試験 4 試験（2.7.6.16、2.7.6.20、2.7.6.22 及び 2.7.6.53）におけるルパタジン 10 mg 反復経口投与後の薬物動態パラメーターを表 2.5.3.3-4 に示す。

IC012RUP/1[redacted] 試験において、10 mg 反復投与後の C_{max}（平均値、以下同じ）は 4.49 ng/mL、定常状態における AUC_{0-t} は 14.55 ng· h/mL であった。また、投与 5 日目のルパタジンの C_{max} 及び AUC 値の上昇はそれぞれ 11 及び 18%であった。

代謝物である BCP 及び BCP-OH の単回投与後の C_{max} はそれぞれ、1.33～1.81 ng/mL 及び 0.68～0.96 ng/mL、反復投与後はそれぞれ、1.91～2.69 ng/mL 及び 1.28～1.62 ng/mL であった。

これら代謝物の t_{max} は、BCP に関しては 2～4 h、BCP-OH に関しては 4～6 h であった。投与 5～7 日目の AUC_{0-t} を投与 1 日目に得た $AUC_{0-\infty}$ との比較において、BCP 及び BCP-OH のいずれの代謝物においても、わずかではあるが有意な曝露の上昇が観察された。これら代謝物の蓄積係数は、それぞれの $t_{1/2}$ から予測されたとおり、それぞれ約 1.8 及び 2.5 であった。

表 2.5.3.3-4　ルパタジン 10 mg 1 日 1 回反復経口投与後の定常状態におけるルパタジン、BCP 及び BCP-OH の薬物動態パラメーター（外国人）

試験番号		IC012RUP/1[redacted]	IC08RUP/1[redacted]	IC09RUP/1[redacted]	UR/FC[redacted]/I-01
例数		40	24	24	12
t_{max}（h）[a]	ルパタジン	1.0（0.5～2）	1.0（0.5-1.5）	1.0（0.5～3）	1.0（1～1）
	BCP	3.0（1～8）	4.0（1～12）	2.0（1～8）	3.0（1～8）
	BCP-OH	4.0（1.5～8）	6.0（1.5～12）	6.0（1～12）	6.0（2～12）
C_{max}（ng/mL）	ルパタジン	4.49 ± 2.05	3.45 ± 1.73	4.74 ± 2.52	1.99 ± 1.17
	BCP	2.46 ± 0.95	2.69 ± 1.84	2.62 ± 0.75	1.91 ± 0.85
	BCP-OH	1.58 ± 0.40	1.28 ± 0.40	1.62 ± 0.44	1.28 ± 0.46
C_{min}（ng/mL）	ルパタジン	0.13 ± 0.04	0.14 ± 0.04	0.15 ± 0.05	BLQ
	BCP	0.54 ± 0.46	0.79 ± 1.28	0.53 ± 0.17	0.50 ± 0.26
	BCP-OH	0.48 ± 0.15	0.42 ± 0.13	0.53 ± 0.16	0.53 ± 0.29
C_{avg}（ng/mL）	ルパタジン	0.61 ± 0.29	0.45 ± 0.21	0.68 ± 0.29	n.c.
	BCP	1.18 ± 0.68	1.54 ± 1.78	1.26 ± 0.29	n.c.
	BCP-OH	0.94 ± 0.26	0.85 ± 0.26	1.08 ± 0.29	n.c.
$AUC_{0-\tau}$（ng·h/mL）	ルパタジン	14.55 ± 7.00	10.84 ± 5.08	16.22 ± 6.93	8.12 ± 4.99[b]
	BCP	28.21 ± 16.29	36.88 ± 42.60	30.20 ± 7.07	36.11 ± 20.81[b]
	BCP-OH	22.65 ± 6.16	20.29 ± 6.32	25.86 ± 6.84	44.57 ± 25.31[b]
PTF（%）	ルパタジン	750.2 ± 228.2	725.80 ± 167.82	657.29 ± 223.01	n.d.
	BCP	179.7 ± 44.01	165.25 ± 69.26	168.03 ± 39.59	n.d.
	BCP-OH	116.9 ± 21.11	101.17 ± 29.67	102.04 ± 16.87	n.d.
$t_{1/2}$（h）	ルパタジン	9.16 ± 5.47	6.22 ± 3.34	8.50 ± 3.38	5.85 ± 1.89
	BCP	21.5 ± 6.29（n = 39）	23.06 ± 14.56	21.45 ± 6.46	21.56 ± 3.48
	BCP-OH	41.33 ± 14.64（n = 39）	35.04 ± 18.96	33.89 ± 9.68	35.30 ± 5.65
Vz/F（L）	ルパタジン	9799 ± 4954	8397 ± 2807	8381 ± 4385	n.c.
CL/F（L/h）	ルパタジン	865 ± 489	1096 ± 428	740 ± 353	1556 ± 755

平均値 ± 標準偏差
a：中央値（範囲）、b：AUC_{0-t}
n.c.：未計算、n.d.：未測定、BLQ：測定限界以下

2.5.3.3.1.3　日本人と外国人の薬物動態の比較

日本人と外国人における薬物動態の類似性を検討した。

薬物動態の類似性は、日本人健康被験者（海外在住）27 例を対象とした試験（2.7.6.12）と、海外にて実施した薬物動態試験に加え、BCP の血中濃度が測定されている試験を含めた 7 つの試験（2.7.6.14、2.7.6.16、2.7.6.19、2.7.6.20、2.7.6.21、2.7.6.22 及び 2.7.6.53）において比較検討した。

これら臨床試験における日本人と外国人の投与量と C_{max} の相関を図 2.5.3.3-1 に、投与量と AUC_{0-24h} との関係を図 2.5.3.3-2 に回帰直線と共に示す。

ルパタジン（10～31.2 mg）を外国人に投与した際、用量比例性を確認するには至らなかったが、臨床推奨用量である 10～20 mg に投与量を限定すると、日本人及び外国人で用量比例性が確認された。

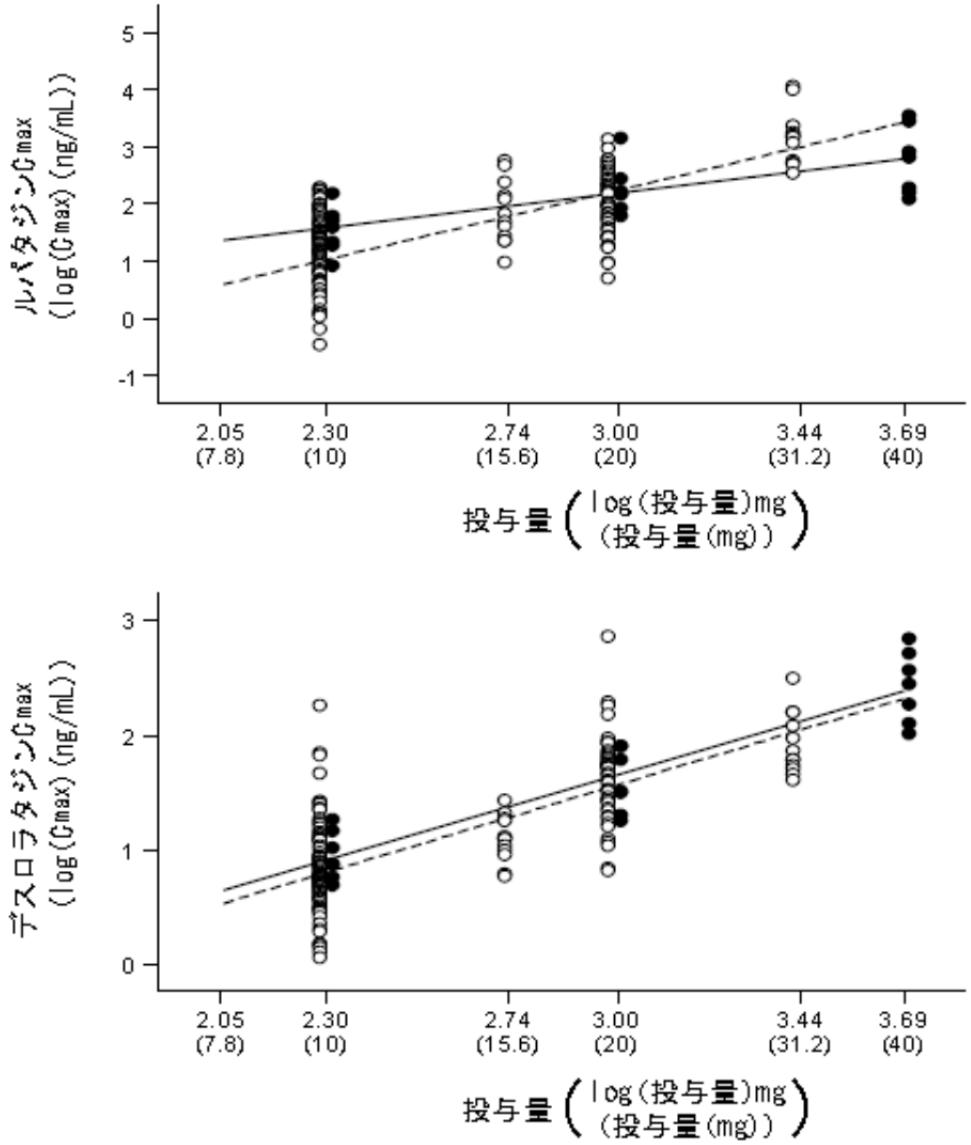


図 2.5.3.3-1 ルパタジン投与量とルパタジン及び BCP の C_{max}
–日本人と外国人の比較–

日本人（●：個別データ、実線：回帰直線）と外国人（○：個別データ、点線：回帰直線）

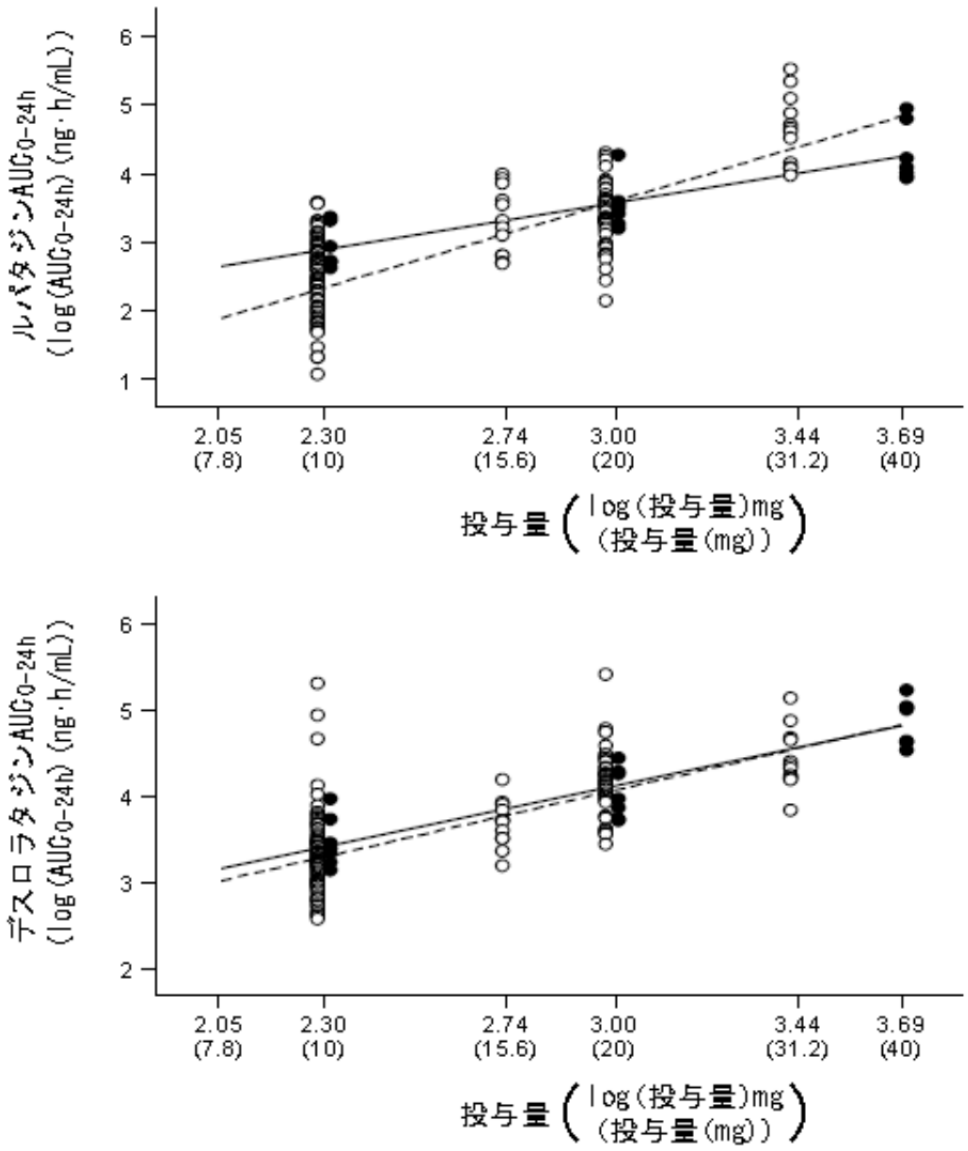


図 2.5.3.3-2　ルパタジン投与量とルパタジン及び BCP の AUC_{0-24}
–日本人と外国人の比較–
日本人（●：個別データ、実線：回帰直線）と外国人（○：個別データ、点線：回帰直線）

また、日本人（2.7.6.12）と外国人（2.7.6.16、2.7.6.20、2.7.6.22 及び 2.7.6.53）において、ルパタジン 10 mg 反復投与後のルパタジン及び BCP の薬物動態パラメーターについて、民族間の類似性を検討する目的で民族（日本人及び外国人）を固定効果、試験を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて、10 mg 反復投与時のルパタジン及び BCP における C_{max} 及び AUC_{0-24} の対数変換値の日本人と外国人の差の推定値とその両側 90%信頼区間を算出した。その結果、日本人及び外国人の薬物動態パラメーターに有意差はなく民族間の類似性が確認された。

2.5.3.3.2　分布・代謝・排泄

（1）　分布

ルパタジンは 98～99%が血漿タンパクに結合しているが、高い分布容積であることから、ルパタジンは血液中に保持されることはなく、標的組織に到達すると考えられる。

吸収・代謝・排泄試験（マスバランス試験、2.7.6.15）において、ルパタジン及びその代謝物の血球移行性が低いことが確認された。

また、最大臨床推奨用量の 5 倍に相当する 100 mg のルパタジンを 1 日 1 回投与後に観察された個々の C_{max} の最大値は 229.9 ng/mL（0.5 μM）であった。この濃度も、ヒトのアルブミン濃度と比較して 1000 倍低い濃度であることから、他の薬物を併用した場合にルパタジンが置換される可能性が極めて低いことが示唆された（2.7.6.53 参照）。

（2）　代謝

健康男性被験者（6 例）への ^{14}C-ルパタジン（フマル酸塩）（遊離塩基 40 mg に相当）の単回経口投与後、34.6%の放射能が尿中に回収され、少なくとも用量の 3 分の 1 が消化管から吸収されることが示唆された（2.7.6.15 参照）。

主要なルパタジンの代謝経路としては、ピリジンメチル基のカルボン酸への酸化、三環系の 3 位、5 位及び 6 位のヒドロキシル化、及びピペリジンの N－脱アルキル化の異なる酸化過程が同定された。主要代謝物は、質量分析及び NMR から、BCP、BCP-OH、UR-12766 及び UR-12767 と同定された。BCP はデスロラタジンであり、UR-12766、UR-12767 及び BCP-OH は、それぞれ BCP の 6 位、5 位及び 3 位の水酸化体であった。BCP-OH の *O*-グルクロン酸抱合体は UR-12335 と同定され、主要な代謝物であったが不活性であった。

URC 023/993407 試験及び DC01/RUP/I[redacted] 試験において得られた成績では、ルパタジンは総曝露量の 2.3%に相当し、代謝物である BCP、BCP-OH、UR-12783、UR-12335 及び UR-12766/UR-12767 はそれぞれ約 1.9～7.8%、1.4～5.3%、4.7%、35.8%及び 7.7%に相当する。

ルパタジンの代謝を検討した *in vitro* 試験からは、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 等の他の CYP アイソザイムの関与も示されたが、ルパタジンの代謝の主要なアイソザイムである CYP3A4 活性との良好な相関が確認された。阻害試験からは CYP3A 活性の影響のみが確認された（2.7.6.5 参照）。CYP3A4 は、*in vitro* において、ルパタジンの代謝に関与する主要なアイソザイムであると同定されている。

ルパタジンの CYP 基質の代謝阻害作用も、ヒト肝ミクロソームにおいて評価した。ルパタジンは 5 μM の濃度において CYP1Al/2、CYP2E1 及び CYP2C19 の活性をわずかに阻害すると同時に、日本人にルパタジン 20 mg 投与後の C_{max} の約 50 倍の濃度である 0.5 μM において CYP3A4 及び CYP2D6 の活性を約 50%阻害することから、*in vivo* における相互作用が起こる可能性は極めて低いと考えられた。遊離画分の C_{max}/K_i 比が CYP2D6、CYP2C19、CYP3A4 についてそれぞれ 0.0004、0.0001、0.002 であったことから、ルパタジンの CYP 基質代謝阻害作用による相互作用のリスクはわずかであると示唆された。

消失パラメーターに関しては、被験者間の変動が認められたが、これは全身循環系において代謝される薬物においてはよくみられる程度であった。ルパタジンの $t_{1/2}$ は全ての薬物動態試験において 4.0～14.3 h の範囲であった。$t_{1/2}$ を算出した全ての試験において、代謝物である BCP 及び

BCP-OH の $t_{1/2}$（平均値）はそれぞれ 9.3～41.3 h 及び 10.4～35.3 h の範囲であり、このことからこれらの代謝物が長時間にわたる抗ヒスタミン作用の維持に寄与していることが示唆された。

（3） 排泄（試験番号 URC023/993407）

放射能標識ルパタジンを使用したマスバランス試験（2.7.6.15）では、投与量の約 96%が投与後 168 時間において排泄されることが示された（35%が尿中、61%が糞便中に排泄）。尿中に排泄された主要な代謝物は UR-12335 であった。これらの結果と、静脈内投与した用量のうち 70%を超える量が糞便中で回収された動物実験の試験成績（2.6.4.3.2.1 及び 2.6.4.3.3.1）より、胆汁排泄がルパタジンの最も重要な排泄経路であることが示唆された。

2.5.3.3.3 内因性要因の影響（年齢）

ルパタジンの内因性要因として、ルパタジン 10 mg を反復経口投与し、ルパタジン及びその代謝物に関する薬物動態を若年（18～35 歳）及び高齢被験者（64 歳以上）において検討した（2.7.6.16 参照）。

投与 7 日目のルパタジンの $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} は、高齢被験者群では若年被験者群よりも有意に高く、CL/F は、高齢被験者群では若年被験者群よりも有意に低かった。

なお、高齢被験者の評価症例数が限られるものの、20 mg 投与における傾眠のみが複数症例に認められたが、その他の事象は 1 症例ずつであり、高齢被験者群における曝露の上昇にもかかわらず、良好な忍容性を示した。

以上より、高齢者に対する用量調整の必要性はないと考えられる。

また、ルパタジンの内因性要因として 12～17 歳の日本人小児での薬物動態について検討した（2.7.6.51）結果、成人及び小児において、ルパタジン投与後の薬物動態プロファイルは大きな違いはないことが示唆された。

2.5.3.3.4 外因性要因の影響

（1） 食事の影響

外国人健康被験者を対象とし、ルパタジン 20 mg の薬物動態に食事が及ぼす影響を評価した（2.7.6.17 参照）。

食事摂取によりルパタジンの曝露量は約 23%増加し、t_{max} が約 1 時間遅延したが、その変動はわずかであった。C_{max} の差は観察されず、代謝物である BCP、BCP-OH 及び UR-12355 の薬物動態には、食事の影響は認められなかった。また、空腹時及び非空腹時間で比較したときのルパタジン及び BCP の生物学的同等性は認められなかったが、食事による臨床上意義のある影響はないと考えられた。空腹時及び非空腹時共に重篤な有害事象の発現は認められなかった。

ルパタジンは民族的要因の影響を受けにくい化合物と考えられることから、日本人を対象とした食事の影響を検討した試験は実施していないが、外国人健康被験者を対象としたルパタジンの薬物動態に食事が及ぼす影響を評価した試験成績を日本人被験者に外挿できると判断し、本剤の申請用法・用量において食事に関する特段の規定を設ける必要性まではないと考えた。

（2） グレープフルーツジュースの影響

ルパタジン 10 mg 投与とグレープフルーツジュースの併用は、ルパタジンの薬物動態パラメーターである C_{max}（2.8 倍）及び AUC_{0-t}（3.8 倍）を増加させ、グレープフルーツジュースによる CYP3A4 阻害を否定することはできなかった（2.7.6.18 参照）。これらの結果から、ルパタジンとグレープフルーツジュースとの併用は注意を要するものと考えられた。

（3） 薬物相互作用

日常診療においてルパタジンと併用される可能性があり、CYP 阻害物質であることが知られている薬剤［ケトコナゾール（本邦では外用剤のみ承認）、エリスロマイシン、フルオキセチン（本邦未承認）及びミダゾラム］及び比較的相互作用の弱いマクロライド系薬剤（アジスロマイシン）との薬物相互作用を検討した。

CYP3A4 の阻害物質であることが知られているケトコナゾールは、ルパタジンの腸管における代謝及び肝臓における代謝のいずれも阻害し、未変化体の曝露を約 10 倍増加させ、代謝物である BCP 及び BCP-OH と UR-12335（BCP-OH のグルクロン酸抱合体）の合計である総 BCP-OH の曝露を低下させた（2.7.6.21 参照）。

エリスロマイシンはケトコナゾールよりも低い CYP3A4 阻害活性を示し、ルパタジン未変化体の全身曝露は 2～3 倍増加し、ルパタジンの $t_{1/2}$ 及び代謝物（BCP 及び総 BCP-OH）の全身曝露の有意な延長・上昇は示さなかった（2.7.6.19 参照）。

このため、ルパタジンとこれらの薬物及び CYP3A4 を強く阻害する薬物との併用は注意を要するものと考えられた。

アレルギー病変を有し副鼻腔炎を合併する患者には、抗生物質が一般的に処方されることがあるため、マクロライド系抗生物質であるアジスロマイシンとの相互作用についても検討した（2.7.6.20 参照）。臨床推奨用量のアジスロマイシン（負荷用量 500 mg の経口投与及び 250 mg の 4 日間経口投与）をルパタジンと併用した場合、ルパタジン及びその代謝物である BCP 及び BCP-OH の薬物動態パラメーターに変化はなかった。また、ルパタジンとアジスロマイシンの併用は良好な忍容性を示したことから、臨床推奨用量のアジスロマイシンとルパタジン 10 mg との併用は問題ないことが示唆された。

抗うつ薬であるフルオキセチンは、CYP2D6 に対する強い、CYP3A4 に対する弱い阻害剤であるため、ルパタジンとの相互作用を検討した（2.7.6.22 参照）。定常状態において、ルパタジンの血漿曝露の軽度の上昇が観察された。また、代謝物である BCP 及び BCP-OH の曝露の程度及び割合に関連した全てのパラメーターにも軽度の上昇が観察されたが、QTc 間隔の評価においては臨床的に重要な変化はなく、安全性評価において臨床上意義のある変化はなかった。これらの結果より、臨床推奨用量におけるフルオキセチンの投与により、ルパタジンの BA に、わずかな上昇が観察されるが、ルパタジンの薬物動態パラメーターに臨床的に有意な変化は観察されず、ルパタジンの用量調整を行う必要はないと考えられた。

さらに、ミダゾラムは、手術時等に使用される鎮静剤で CYP3A4 の基質であるため、ルパタジンとの相互作用を検討した（2.7.6.23 参照）。ミダゾラム単独投与と比較し、ルパタジン併用時の血漿中ミダゾラム濃度は高く推移したが、ルパタジンのミダゾラム代謝抑制は軽度であった。

2.5.3.4 薬力学的試験

2.5.3.4.1 ルパタジンの抗ヒスタミン作用

ルパタジンはヒスタミン H_1 受容体及び PAF 受容体いずれにも拮抗活性を示す。この活性は、*in vitro* 及びマウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ等の複数の動物種を対象とした *in vivo* で実施した複数の試験で立証されている。さらに、ルパタジンはマスト細胞脱顆粒の抑制、好中球及び好酸球の遊走の抑制、サイトカイン放出の抑制のように、有益な作用を備えた抗アレルギー薬の薬理学的プロファイルを有していることが示唆されている。

ルパタジンによるヒスタミン及び PAF 誘発性発赤及び丘疹抑制作用について、プラセボと比較した。

ルパタジンは、異なる単回用量（2～80 mg）において、長時間（24 時間超）持続性で用量依存的な抗ヒスタミン作用及び PAF 拮抗作用を示した（2.7.6.24 参照）。ルパタジン 10～80 mg 投与後、発赤及び丘疹抑制は用量依存的に見られた。

ルパタジン 10 mg 投与では、ヒスタミン誘発性発赤抑制率は 58%に達し、抑制効果は投与後 25 時間まで持続した。抑制効果は 20 mg においても観察され、最大抑制率は 71%に達し、45%を超える抑制が投与後 73 時間まで持続した（2.7.6.24 参照）。

このように、ルパタジン 10 及び 20 mg 投与では、プラセボと比較し、有意なヒスタミン誘発性発赤抑制効果を示した。さらに高用量の 40 及び 80 mg では、投与 6 時間後に抑制効果が最大となり（それぞれ 87%及び 93%）、プラセボより優れていた。

また、ヒスタミン誘発性発赤抑制率を、ルパタジン及び BCP 平均血漿中濃度と比較した（2.7.6.13 及び 2.7.6.14 参照）。

ヒスタミン誘発性発赤抑制率の最大平均値は、ルパタジン及び BCP の最大平均血漿中濃度に到達後に認められ、ルパタジン及び BCP の定量限界付近（0.3 ng/mL 未満）においても、ヒスタミン誘発性発赤抑制率（平均値）は 40%を超えるレベルで維持された（2.7.6.13 参照）。いずれの投与量においても 24 時間の観察時点において抗ヒスタミン作用が維持された理由は、代謝物である BCP による効果及びその $t_{1/2}$ が長いことが一因と考えられた。

また、ルパタジン及び BCP の血漿中濃度とヒスタミンの皮内注入による発赤抑制作用との間の関係を明確にするための薬物動態及び薬力学モデルを確立した。薬力学はヒスタミン誘発性発赤抑制を含む間接反応モデルにより良好に説明され、抑制機能は、ルパタジンと BCP の阻害能力が同一であると仮定した場合の競合拮抗モデルにより説明された。これにより得られた最大阻害の半分の値を生成するルパタジン／BCP の濃度である IC_{50} は 0.7 ng/mL であると推定された。

ルパタジン 10 mg 投与において、ルパタジンとその代謝物の平均濃度の合計が、ルパタジン投与から約 24 時間後まで IC_{50} を超える値に維持されていたことから、この期間における発赤抑制の持続（70～80%）が説明可能であった。

2.5.3.4.2 ルパタジンの PAF 拮抗作用

ルパタジンの PAF 誘発性血小板凝集抑制効果をルパタジンフマル酸塩 40 及び 80 mg を投与した *ex vivo* 試験において評価した（2.7.6.25 参照）。本試験において、PAF 誘発性血小板凝集の有意な抑制が、ルパタジン投与後 2～6 時間に見られ、ルパタジンによる *ex vivo* での、PAF 誘発性血

小板凝集抑制効果が確認された。

2.5.3.4.3 ルパタジンの中枢神経抑制作用

ルパタジンの薬力学的評価のため、ルパタジンフマル酸塩 10、20、40 及び 80 mg におけるルパタジンの中枢神経抑制作用及び抗ヒスタミン作用を評価した（2.7.6.26 参照）。

高用量（40 及び 80 mg）においては中枢神経系への影響が見られたが、ルパタジン 10 及び 20 mg 投与では、中枢神経系の影響は見られず、良好な抗ヒスタミン作用を示した。

また、ルパタジン 10 mg 投与におけるベンゾジアゼピン系薬（ロラゼパム）の中枢神経抑制作用に及ぼす影響を評価した（2.7.6.57 参照）。

精神運動機能評価では、ロラゼパム投与時に顕著な障害が認められたが、ロラゼパムのみの投与とルパタジン反復投与にロラゼパムを投与した群で差はなかった。自覚的評価でも同様のプロファイルが認められた。精神運動機能評価及び自覚的評価共に、定常状態のルパタジン血漿中濃度におけるベンゾジアゼピン系薬剤の中枢神経抑制作用の増強は認められなかった。

さらに、ルパタジン（10 及び 20 mg）とアルコールの相互作用を評価したが、ルパタジン 10 mg 投与のみが、アルコールの中枢神経系に対する抑制効果を増強せずに、抗ヒスタミン作用を示した（2.7.6.27 参照）。

2.5.3.4.4 ルパタジンの運転能力への影響

プラセボ及びヒドロキシジンとの比較におけるルパタジン 10 mg 単回経口投与における運転能力への影響を評価した（2.7.6.56 参照）。標準ハイウェイテスト、自動車追随テスト等において運転能力を評価したが、ルパタジン 10 mg 投与による運転能力への影響はなかった。

2.5.3.4.4.1 ルパタジンの薬力学特性

ルパタジン 10 mg 8 日間反復経口投与時のアレルゲン曝露装置における鼻閉及び鼻汁に対するルパタジンの効果について、AR 患者を対象に評価した（2.7.6.36 参照）。ルパタジンの作用は速やかに発現し、プラセボとの比較において VCC 内曝露の 15 分時点から総鼻症状スコアを有意に減少させた。

また、ルパタジンフマル酸塩投与（10、20 及び 40 mg）における特定アレルゲンによる鼻腔内チャレンジテストに対する反応を指標としたルパタジンの有効性を評価した（2.7.6.37 参照）。主要評価項目である総症状スコアにおいて、ルパタジン 40 mg とプラセボ及びルパタジン 40 mg と 20 mg との間に有意差が認められた。

さらに、プラセボ及びレボセチリジンとの比較におけるルパタジン（20 mg）の PAF 経鼻投与の効果に対する阻害効果を評価した（2.7.6.38 参照）。ルパタジン投与群及びレボセチリジン投与群において、PAF チャレンジ後 60 分から 240 分にかけて鼻症状を減少させる傾向が見られた。

2.5.3.4.4.2 ルパタジンの QT/QTc 間隔への影響

ICH E14 ガイドラインに従い、外国人健康被験者を対象とし、ルパタジンの心室再分極に対する薬理作用を評価すると共に、臨床推奨用量を超える用量（100 mg/day）での薬力学的プロファ

イルについて評価した（2.7.6.53 参照）。ルパタジン最大臨床推奨用量の 5 倍までの用量範囲で QT/QTc 間隔の延長は認められなかった。

また、海外在住日本人健康被験者を対象とした薬物動態試験（2.7.6.12）ではルパタジンの心電図パラメーターへの影響についても評価した。その結果、心臓専門医が判断した心電図解析では、ルパタジン群で QTcF への影響は認められず、最高用量（40 mg）でも、QTcF に対する予測される影響は臨床的な許容範囲である 10 msec 以下であった。

以上より、ルパタジンの催不整脈作用はないことが確認された。

2.5.3.4.5 ルパタジンの認知機能への影響

海外在住日本人健康被験者 27 例を対象とし、ルパタジンを 1 日 1 回反復経口投与（10、20 又は 40 mg を 5 日間）したときの薬物動態に加え、認知機能への影響をプラセボ群と比較した（2.7.6.12 参照）。ルパタジン 10 mg の投与においては認知機能への影響は認められず、良好な忍容性を示したが、ルパタジン 20 mg 及び 40 mg の投与において、視機能の低下等、運転能力への影響が示唆された。

以上の薬物動態及び薬力学等試験の結果、10 mg 1 日 1 回投与がルパタジン錠の用法・用量として適切であることが示唆された。また、ルパタジン錠 10～20 mg の投与において、ルパタジンとその代謝物の薬物動態パラメーター（C_{max} 及び AUC）は、日本人及び外国人共に用量比例性を示した。一方、本剤 20 mg とアルコール併用において、有意な精神運動機能の抑制が見られたが、本剤 10 又は 20 mg 投与いずれにおいても、中枢作用に及ぼす影響はプラセボと比較して統計的な差はなく、両用量共に持続的な抗ヒスタミン効果が期待された。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 概括評価

本剤のARに対する有効性評価に関しては、SAR患者を対象とした二重盲検比較試験（2.7.6.28）及びPAR患者を対象とした長期投与試験（2.7.6.50）を評価資料とした。さらに、SAR患者を対象とした海外臨床試験（2.7.6.29、2.7.6.30、2.7.6.31、2.7.6.32、2.7.6.33、2.7.6.34及び2.7.6.35）及びアレルゲン誘発試験（2.7.6.36、2.7.6.37及び2.7.6.38）、並びにPAR患者を対象とした臨床試験（2.7.6.39、2.7.6.40、2.7.6.41、2.7.6.42、2.7.6.43、2.7.6.44及び2.7.6.54）を参考資料として有効性を検討した。

CU及び皮膚疾患に伴うそう痒に対する有効性評価に関しては、CU患者を対象とした二重盲検比較試験（2.7.6.45）及び皮膚疾患に伴うそう痒患者を対象とした長期投与試験（2.7.6.51）を評価資料とした。さらに、CU患者を対象とした臨床試験（2.7.6.46及び2.7.6.47）及びCU以外の蕁麻疹患者を対象とした臨床試験（2.7.6.48及び2.7.6.49）を参考資料として有効性を検討した。

2.5.4.2 アレルギー性鼻炎

2.5.4.2.1 SAR

国内第III相臨床試験（2.7.6.28）は、SAR患者にルパタジン10、20 mg又はプラセボを1日1回2週間投与したときのルパタジンの有効性及び安全性を検討する、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。2年以上のSARの既往を有する12歳以上65歳未満の患者を対象とし、鼻アレルギー診療ガイドライン（2013）[19)]に基づいて、治療期開始日前3日間の総鼻症状スコアが1日平均6点（合計18点）以上の患者を組み入れた。主要評価項目は総鼻症状スコア（くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感スコアの合計）とした。

有効性の主要評価項目である治療期2週目（治療期8～13日後の6日間の平均）の総鼻症状スコアのベースライン（治療期開始日前3日間の平均）からの変化量（最小二乗平均）を表 2.5.4.2-1に示す。

ルパタジン10 mg群及び20 mg群のプラセボ群に対する優越性を検証した結果、それぞれに優越性が検証された（$p<0.001$、$p<0.001$）。

表 2.5.4.2-1　治療期 2 週目の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量（主解析）

要因		自由度	平方和	平均平方和	F 値	P 値
モデル（Type II 平方和）	ベースライン	1	1173.306	1173.306	209.909	p＜0.001
	年齢区分	1	27.473	27.473	4.915	p = 0.027
	投与群	2	328.318	164.159	29.369	p＜0.001
残差		890	4974.752	5.590		
総変動		894	6514.246			

項目	統計量	投与群		
		プラセボ	TK-041 10 mg	TK-041 20 mg
ベースライン	例数	302	298	300
	平均値（標準偏差）	9.555 (2.454)	9.566 (2.367)	9.756 (2.386)
	中央値	9.333	9.333	9.333
	最小値 ： 最大値	6.00 : 16.00	6.00 : 16.00	6.00 : 16.00
治療期 2 週目	例数	301	296	298
	平均値（標準偏差）	8.785 (2.657)	7.690 (2.712)	7.470 (2.691)
	中央値	8.667	7.500	7.167
	最小値 ： 最大値	1.83 : 15.25	1.17 : 16.00	0.00 : 15.67
ベースラインからの変化量	例数	301	296	298
	平均値（標準偏差）	-0.779 (2.460)	-1.863 (2.621)	-2.288 (2.789)
	中央値	-0.667	-2.000	-2.083
	最小値 ： 最大値	-7.67 : 7.25	-9.33 : 5.00	-9.67 : 5.67
ベースラインからの変化量	最小二乗平均（95%両側信頼区間）	-0.604 (-0.927, -0.281)	-1.689 (-2.016, -1.362)	-2.019 (-2.344, -1.693)
	最小二乗平均の差 [a]（95%両側信頼区間）		-1.085 (-1.465, -0.705)	-1.415 (-1.794, -1.035)
	ANCOVA モデルによる群間比較（片側 p 値）[b]		p＜0.001	p＜0.001

a：TK-041 10 mg 群とプラセボ群の差、TK-041 20 mg 群とプラセボ群の差を算出した。
b：TK-041 10 mg 群とプラセボ群、TK-041 20 mg 群とプラセボ群の順に検定を行う閉手順を用いた。有意水準は片側 2.5%とした。

TK-041：ルパタジン

［5.3.5.1.1ar 表 11.4-1 を改変］

また、副次評価項目として検討した総鼻症状スコア、総眼症状スコア、総合症状スコア、各症状スコア（くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感、眼のかゆみ及び流涙）、日常生活の支障度スコア及び JRQLQ の総合計スコアの変化量でもルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群はプラセボ群に対して有意差が認められた。患者及び医師の全般的印象においても、ルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群はプラセボ群に対して有意差が認められた。各鼻腔所見スコアの変化量については、ルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群はプラセボ群に対して有意差はなかった。年齢区分における解析において、小児（12～17 歳）と成人（18～64 歳）の有効性に異なる傾向は認められなかった。

SAR 患者を対象とした海外臨床試験は、国内臨床試験と比較して、有効性の評価項目に用いた指標は一部異なるものの、全て SAR の臨床症状の重症度スコアに基づく評価であることは一致している。ルパタジンとプラセボの有効性を比較した RD 477/21212 試験［プラセボ、10 mg、20 mg（ルパタジンフマル酸塩として）］、RD 477/22115 試験（プラセボ、2.5 mg、5 mg、10 mg、20 mg）、IC05/RUP/4[redacted] 試験（プラセボ、10 mg、デスロラタジン 5 mg）、UR/FC[redacted]/III-01 試験（プラセボ、

10 mg、エバスチン 10 mg）において、ルパタジン 10 mg は、RD 477/22115 試験を除き、全てプラセボとの優越性が検証されている。また、RD 477/22115 試験は、PP 解析対象集団を主要な解析対象集団としており、ITT 解析対象集団では、ルパタジン 10 mg とプラセボとの優越性が検証されている。

以上より、日本人 SAR 患者の総鼻症状スコアを主要評価項目とした国内第 III 相臨床試験（2.7.6.28）において、ルパタジン 10 及び 20 mg、1 日 1 回 2 週間投与時のプラセボに対する優越性が検証された。

日本人におけるルパタジン 10 及び 20 mg の有効性を比較した結果、主要評価項目である治療期 2 週目の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量は、ルパタジン 10 mg 群と比較して 20 mg 群が大きかったものの、有意差はなかった。副次評価項目の総鼻症状スコア、総眼症状スコア、総合症状スコア、各症状スコア（くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感、眼のかゆみ及び流涙）、日常生活の支障度スコア及び JRQLQ の総合計スコアの変化量は、ほぼ全ての項目でルパタジン 10 mg 群と比較して 20 mg 群の変化量が大きかった。患者及び医師の全般的印象においても症状が良くなったとされた被験者の割合はルパタジン 10 mg 群と比較して 20 mg 群で高かった。

部分集団解析において、治療期 2 週目の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均の差は、いずれの区分でも 10 mg 群と比較して 20 mg 群で大きく、特に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 以上では、20 mg 群の変化量が有意に大きかった（$p = 0.007$）。また、SAR 患者を対象とした海外臨床試験 5 試験（2.7.6.29、2.7.6.30、2.7.6.34、2.7.6.33 及び 2.7.6.35）においても、投与 2 週間の DTSSmean 及び総鼻症状スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均の差は、いずれの総鼻症状スコアのベースライン値区分でもルパタジン 10 mg と 20 mg 群との間に有意差はなかったが、日本人 SAR 患者を対象とした臨床試験（2.7.6.28）と類似した傾向が認められた。

以上より、ほとんどの患者においてはルパタジン 10 mg が至適用量であるが、重症度の高い、一部の患者においては 20 mg でより高い有効性が期待できると考えられた。

また、海外臨床試験において 4 成分、5 試験の実対照薬比較試験を実施した。実対照薬［以下、（試験用量：本邦承認用量）］としては、デスロラタジン（5 mg：国内申請中）、エバスチン（10 mg：5～10 mg）、セチリジン（10 mg：5～10 mg）、ロラタジン（10 mg：10 mg）を用いた。いずれの試験も実対照薬との非劣性を検討したものではないが、PP 解析においてルパタジンのロラタジンに対する優越性が 1 試験で検証されており、その他の試験においても数値上、実対照薬に劣る結果は得られていない。

表 2.5.4.2-2　SAR 試験の試験デザイン及び結果の概要

試験番号	TK-041-0101	RD 477/21212	RD 477/22115	IC05/RUP/4[redacted]	UR/FC[redacted]/III-01	UR/FC[redacted]/III-03	UR/FC[redacted]/III-04	UR/FC[redacted]/III-04
実施年	20[redacted] 年	19[redacted] 年	19[redacted] 年	20[redacted] 年	19[redacted] 年～19[redacted] 年	19[redacted] 年～19[redacted] 年	19[redacted] 年～19[redacted] 年	19[redacted] 年～19[redacted] 年
対象	2 年以上 SAR 12～65 歳未満	2 年以上 SAR 18～65 歳	2 年以上 SAR 16～65 歳	2 年以上 SAR 12 歳超	2 年以上 SAR 12～65 歳	2 年以上 SAR 12～65 歳	2 年以上 SAR 12～65 歳	2 年以上 SAR 18 歳以上
主要解析対象集団	FAS	PP	ITT、PP	ITT、PP	ITT、 PP	ITT、PP	ITT、PP	ITT、PP
症例数 [a]	R10：298 R20：300 P：302	R10：54 R20：45 P：50	R2.5：76　R20：81 R5.0：79　P：74 R10：72	R10：117 DL5：117 P：122	R10：79 E10：83 P：81	R10：124 R20：121 C10：117	R10：112 R20：111 L10：116	R10：107 R20：112 L10：112
治験薬 （すべて 1 日 1 回経口投与）	ルパタジン 10 mg、20 mg プラセボ	ルパタジンフマル酸塩 10 mg、20 mg プラセボ	ルパタジン 2.5 mg、5.0 mg、10 mg、20 mg プラセボ	ルパタジン 10 mg デスロラタジン 5 mg プラセボ	ルパタジン 10 mg エバスチン 10 mg プラセボ	ルパタジン 10 mg、20 mg セチリジン 10 mg	ルパタジン 10 mg、20 mg ロラタジン 10 mg	ルパタジン 10 mg、20 mg ロラタジン 10 mg、
投与期間	2 週間	2 週間	2 週間	4 週間	2 週間	2 週間	2 週間	2 週間
有効性の主要評価項目	総鼻症状スコア	DTSSmean DTSSmax	DTSSmean	TSS	DTSSmean	DTSSmean	DTSSmean	DTSSmean
有効性の主な副次評価項目	・総鼻症状スコア ・総眼症状スコア ・総合症状スコア ・各症状スコア ・日常生活の支障度スコア ・各鼻腔所見のスコア ・患者及び医師の全般的印象	・DSSmean ・DSSmax ・患者及び医師の全般的印象 ・効果不十分による治験中止	・患者の主観的な症状評価 ・治験責任医師等による臨床評価 ・患者及び医師の全般的印象 ・効果不十分による治験中止 ・Pdmax0 ・Pdmax1	・TSS（朝に付けた評価） ・DSS ・TSS ・総鼻症状スコア ・鼻以外の症状の合計スコア ・効果発現日 ・TSSmean ・DSSmax ・TSSmax	・治験責任医師等による臨床評価（CSS、CSSmean） ・患者の主観的な症状評価（DSSmean、DSSmax、DTSSmax） ・患者及び医師の全般的印象 ・DSSS ・Pdmax0 ・Pdmax1	・治験責任医師等による臨床評価（CSS、TCSSmean） ・患者の主観的な症状評価（DSSmean、DSSmax、DTSSmax、Pdmax0、Pdmaxl） ・患者及び医師の全般的印象 ・DSSS ・Pdmax0 ・Pdmax1	・治験責任医師等による臨床評価（CSS、TCSS） ・患者の主観的な症状評価（DSSmean、DSSmax、DTSSmax、Pdmax0、Pdmaxl） ・患者及び医師の全般的印象	副次評価項目： ・治験責任医師等による臨床評価（CSS、TCSS） ・患者の主観的な症状評価（DSSmean、DSSmax、DTSSmax） ・患者及び医師の全般的印象 ・DSSS ・Pdmax0 ・Pdmax1
結果の概要	・ルパタジン 10 mg 及び 20 mg＞プラセボ	・ルパタジンフマル酸塩 10 mg、20 mg＞プラセボ ・ルパタジンフマル酸塩 10 mg（n.s.）20 mg	・ルパタジン 2.5 mg、5.0 mg、10 mg、20 mg＞プラセボ	・ルパタジン 10 mg＞プラセボ ・ルパタジン 10 mg（n.s.）デスロラタジン 5 mg	・ルパタジン 10 mg＞プラセボ ・ルパタジン 10 mg（n.s.）エバスチン エバスチン（n.s.）プラセボ	3 つの実薬は有効であった。 ・ルパタジン 10 mg、20 mg（n.s.）セチリジン 10 mg ・ルパタジン 10 mg（n.s.）20 mg	3 つの実薬は有効であった。 ・ルパタジン 10 mg、20 mg（n.s.）ロラタジン 10 mg ・ルパタジン 10 mg（n.s.）20 mg	・ルパタジン 10 mg、20 mg（n.s.）ロラタジン 10 mg ・ルパタジン 10 mg（n.s.）20 mg

n.s.：有意差なし

a：R=ルパタジン、P=プラセボ、E=エバスチン、C=セチリジン、L=ロラタジン、DL=デスロラタジン。なお、有効性の解析対象集団が複数ある場合、被験者数は ITT 解析対象集団とした。

[2.7.3ar 表 2.7.3.3-2 を引用]

2.5.4.2.2　PAR

国内第 III 相臨床試験（2.7.6.50）は、PAR 患者にルパタジンを長期投与したときの有効性と安全性を検討する、非盲検試験である。本試験には PAR の既往を有する 12 歳以上 65 歳未満の患者が組み入れられた。有効性の主要評価項目は総鼻症状スコア（くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感スコアの合計）とした。

主要評価項目である治療期 2 週目の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量を表 2.5.4.2-3 に示す。副次評価項目である治療期 4 週後の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量を表 2.5.4.2-4 に示す。

治療期 2 週目の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量の平均値は-0.64（95%信頼区間：-1.00～-0.28）であり、ベースラインに対して有意差が認められた（p＜0.001）。また、副次評価項目である治療期 4 週後の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量の平均値は、-0.94（95%信頼区間：-1.36～-0.51）であり、ベースラインに対して有意差が認められた（p＜0.001）。

表 2.5.4.2-3　治療期 2 週目の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量（主解析）（FAS）

時期	統計量	
ベースライン	例数	72
	平均値（標準偏差）	8.856 (2.022)
	中央値	8.833
	最小値:最大値	6.00:14.33
治療期 2 週目	例数	72
	平均値（標準偏差）	8.214 (2.312)
	中央値	8.429
	最小値:最大値	3.43:13.86
ベースラインからの変化量	例数	72
	平均値（標準偏差）	-0.642 (1.529)
	中央値	-0.286
	最小値:最大値	-5.24:2.48
	平均の 95%信頼区間	(-1.002,-0.283)
	対応のある t 検定	p<0.001

［5.3.5.2.1 表 11.4-1 を引用］

表 2.5.4.2-4　治療期 4 週後の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量（FAS）

時期	統計量	評価値	ベースラインからの変化量
治療期 4 週後	例数	72	72
	平均値（標準偏差）	7.920 (2.542)	-0.936 (1.809)
	中央値	7.615	-0.665
	最小値:最大値	3.23:13.92	-6.71:4.62
	平均の 95%信頼区間	-	(-1.361,-0.511)
	対応のある t 検定	-	p<0.001

［5.3.5.2.1 表 11.4-2 を改変］

また、副次評価項目として検討した治療期 12 週後、26 週後及び 52 週後の総鼻症状スコアの変化量でもルパタジンはプラセボに対して有意差が認められた。その他の症状スコアにおいてもほ

とんどの項目でベースラインからの減少が認められた。患者及び医師の全般的印象は、症状が良くなったとされた評価区分に半数以上が分布しており、ルパタジンの効果を実感した割合が多かった。JRQLQ（QOL）の総合計スコアは、治療期開始から全ての時点で減少した。成人（18～64歳）及び小児（12～17 歳）の部分集団において、総鼻症状スコアはいずれも全集団同様に減少した。

PAR 患者を対象とした海外臨床試験は、SAR を対象とした試験同様、国内臨床試験と比較し、有効性の評価項目に用いた指標は一部異なるものの、全て PAR の臨床症状の重症度スコアに基づく評価であることは一致している。ルパタジンとプラセボの有効性を比較した IC06RUP/3/[redacted] 試験（プラセボ、ルパタジン 10 mg、セチリジン 10 mg）、UR/FC[redacted]/III-03 試験（プラセボ、ルパタジン 10 mg 及び 20 mg、セチリジン 10 mg）において、ルパタジン 10 mg は、プラセボとの優越性が検証されている。また、RD 477/21416 試験（プラセボ、ルパタジンフマル酸塩 10 mg 及び 20 mg）、UR/FC[redacted]/III-01 試験（プラセボ、ルパタジン 10 mg 及び 20 mg、ロラタジン 10 mg）、UR/FC[redacted]/III-02 試験（プラセボ、ルパタジン 10 mg、エバスチン 10 mg）では、主要評価項目とした Pdmax1 ではプラセボとの間に有意差はなかったものの、副次評価項目とした DTSSmean では、有意差が得られている。

また、本邦において、PAR 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験は実施していないが、プラセボを対照とした海外臨床試験（2.7.6.40、2.7.6.41、2.7.6.42、2.7.6.43 及び 2.7.6.44）において、ルパタジン 10 mg 及び 20 mg のプラセボに対する鼻症状スコア（総鼻症状スコア又は DTSSmean）の有意な減少が認められた。国内第 III 相臨床試験（2.7.6.50）についても、総鼻症状スコアのベースラインからの変化量は、治療期 2 週目、治療期 4 週後、治療期 12 週後、治療期 26 週後及び治療期 52 週後においてそれぞれ-0.64、-0.94、-2.06、-2.68 及び-3.47 であり、それぞれベースラインからの変化量に有意差が認められたことから、本剤を日本人 PAR 患者に投与したときの有効性は担保可能と考えた。

以上のとおり、SAR 同様に、日本人及び外国人いずれにおいても PAR 患者に対するルパタジン 10 mg 及び 20 mg 1 日 1 回投与のプラセボに対する有効性が確認されている。

日本人におけるルパタジン 10 及び 20 mg の有効性を比較した結果、治療期 2 週目の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量は、20 mg へ増量しなかった被験者（投与量固定例）で有意差が認められた。増量例においては、総鼻症状スコアは増量前の時点で一度はベースラインからの有意な減少が認められたが、増量前 1 週間の時点ではスコアの上昇が認められた。増量後 2 週目において、増量前 1 週間と総鼻症状スコアを比較したところ、有意な減少が認められ、またベースラインに対しても有意な減少が認められた。増量後に減量した被験者 1 例においては、増量後から減量前にかけて症状スコアの低下が認められ、減量後においても増量前の症状スコアよりも改善した状態が続いた。以上より、ルパタジン 10 mg では十分な効果が得られなかった患者において、症状に応じて 20 mg まで増量することにより、期待される臨床上の効果が得られた。

また、海外臨床試験において 4 成分、5 試験の実対照薬比較試験を実施した。実対照薬［以下、（試験用量：本邦承認用量）］としては、セチリジン（10 mg：10 mg）、ロラタジン（10 mg：10 mg）、エバスチン（10 mg：5～10 mg）、ベポタスチンベシル酸塩（10 mg：10 mg）を用いた。いずれの

試験も非劣性を検討したものではないが、ルパタジンは、数値上、実対照薬と同様の結果が得られている。

表 2.5.4.2-5　PAR 試験の試験デザイン及び結果の概要

試験番号	TK-041-0102	IC06RUP/3[redacted]	UR/FC[redacted]/III-01	UR/FC[redacted]/III-02	UR/FC[redacted]/III-03	AGR_P3
実施年	20[redacted]年～20[redacted]年	20[redacted]年～20[redacted]年	19[redacted]年～19[redacted]年	19[redacted]年～20[redacted]年	19[redacted]年～19[redacted]年	20[redacted]年～20[redacted]年
対象	PAR 12 歳以上 65 歳未満	12 箇月以上 PAR 12 歳超	12 箇月以上 PAR 18～65 歳	12 箇月以上 PAR 12 歳超	12 箇月以上 PAR 18 歳超	12 箇月以上 PAR 満 12 歳以上
主要解析対象集団	FAS	ITT、PP	ITT、PP	ITT、PP	ITT、PP	ITT
症例数[a]	R10：72 （72 例中 36 例が治療期 2 週後以降に 20 mg に増量）	R10：183 C10：174 P：185	R10：73　L10：70 R20：71　P：69	R10：69 E10：77 P：73	R10：65　C10：66 R20：68　P：70	R10：107 B10：107 P：110
治験薬 （すべて 1 日 1 回経口投与）	ルパタジン 10 mg（20 mg への増量可） プラセボ	ルパタジン 10 mg セチリジン 10 mg プラセボ	ルパタジン 10 mg、20 mg ロラタジン 10 mg プラセボ	ルパタジン 10 mg エバスチン 10 mg プラセボ	ルパタジン 10 mg、20 mg セチリジン 10 mg プラセボ	ルパタジン 10 mg ベポタスチンベシル酸塩 20 mg プラセボ
投与期間	12～52 週間	12 週間	4 週間	4 週間	4 週間	4 週間
有効性の評価項目	総鼻症状スコア	TSS （評価時点の症状）	Pdmax1	Pdmax1	Pdmax1	T4SS
	・総鼻症状スコア ・総眼症状スコア ・総合症状スコア ・各症状スコア ・日常生活の支障度スコア ・各鼻腔所見のスコア ・患者及び医師の全般的印象	・過去 12 時間の TSS ・DSSmean 及び DSSmax ・TSSmean ・総鼻症状スコア及び鼻以外の症状の合計スコア ・効果発現日 ・TSSmax ・TSS（朝に付けた評価時点の症状スコア） ・TCSS ・Pdmax1 及び Pdmax0 ・PAR の全症状 ・患者及び医師の全般的印象 ・QOL（RQLQ）	・DSS ・DTSS ・DTSSmean ・DTSSmax ・DSSS ・Pdmax0 ・患者及び医師の全般的印象 ・効果不十分による治験中止	・DSS ・DTSS ・DTSSmean ・DTSSmax ・DSSS ・Pdmax0 ・患者及び医師の全般的印象 ・効果不十分による治験中止	・DSS ・DTSS ・DTSSmean ・DTSSmax ・DSSS ・Pdmax0 ・患者及び医師の全般的印象	・T4SS ・T5SS スコア ・DTSSmean ・PDmax1 ・PDmax0 ・TSSmax ・DSSmax ・DSSmean ・患者及び医師の全般的印象
結果の概要	総鼻症状スコアはベースラインに対して有意差が認められた（p＜0.001）。	・ルパタジン 10 mg＞プラセボ ・ルパタジン 10 mg（n.s.）セチリジン 10 mg ・セチリジン 10 mg（n.s.）プラセボ	・ルパタジン 20 mg＞プラセボ ・ルパタジン（n.s.）ロラタジン 10 mg ・ロラタジン 10 mg、ルパタジン 10 mg（n.s.）プラセボ	ルパタジン 10 mg、エバスチン 10 mg（n.s.）プラセボ	ルパタジン 10 mg、20 mg 及びセチリジン 10 mg＞プラセボ	ルパタジン 10 mg＞プラセボ ルパタジン 10 mg（n.s.）ベポタスチンベシル酸塩 10 mg

n.s.：有意差なし

a：R＝ ルパタジン、P＝ プラセボ、E＝ エバスチン、C＝ セチリジン、L＝ ロラタジン、B＝ ベポタスチンベシル酸塩。なお、有効性の解析対象集団が複数ある場合、被験者数は ITT 解析対象集団とした。

[2.7.3ar 表 2.7.3.3-9 を引用]

2.5.4.3 蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒

国内第 III 相臨床試験（2.7.6.45）は、CU 患者にルパタジン 10 mg、20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 2 週間投与したときのルパタジンの有効性及び安全性を検討する、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験である。CU の既往を有する 12 歳以上 65 歳未満の患者を対象とし、白取の基準[20]に基づいて、治療期開始日前 3 日間のいずれの日においても総そう痒スコア（日中のかゆみスコア及び夜間のかゆみスコアの合計）が 2 点以上の患者を組み入れた。有効性の主要評価項目は総そう痒スコアとした。

主要評価項目である治療期 2 週目（治療期 7～13 日後の 7 日間の平均）の総そう痒スコアのベースライン（治療期開始日前 3 日間の平均）からの変化量（最小二乗平均）を表 2.5.4.3-1 に示す。

治療期 2 週目の総そう痒スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群で-1.27（95%信頼区間：-1.77～-0.78）、ルパタジン 10 mg 群で-3.23（95%信頼区間：-3.72～-2.74）、ルパタジン 20 mg 群で-3.39（95%信頼区間：-3.87～-2.92）となった。また、ルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群においてプラセボ群に対する優越性が検証された（$p<0.001$、$p<0.001$）。

表 2.5.4.3-1　治療期 2 週目の総そう痒スコアのベースラインからの変化量（主解析）

要因		自由度	平方和	平均平方和	F 値	p 値
モデル（Type Ⅱ 平方和）	ベースライン	1	125.413	125.413	51.715	p<0.001
	年齢区分	1	0.078	0.078	0.032	p=0.858
	投与群	2	254.453	127.226	52.462	p<0.001
残差		269	652.351	2.425		
総変動		273	1064.379			

項目	統計量	投与群		
		プラセボ	TK-041 10 mg	TK-041 20 mg
ベースライン	例数	94	91	91
	平均値（標準偏差）	4.691 (1.261)	5.055 (1.119)	4.700 (1.196)
	中央値	4.667	5.000	5.000
	最小値:最大値	2.00:8.00	2.00:8.00	2.00:8.00
治療期 2 週目	例数	93	91	90
	平均値（標準偏差）	3.507 (1.823)	1.716 (1.536)	1.396 (1.517)
	中央値	3.667	1.429	0.757
	最小値:最大値	0.00:7.67	0.00:5.29	0.00:5.43
ベースラインからの変化量	例数	93	91	90
	平均値（標準偏差）	-1.160 (1.662)	-3.338 (1.626)	-3.300 (1.792)
	中央値	-0.952	-3.333	-3.667
	最小値:最大値	-6.67:2.43	-7.00:0.71	-8.00:0.57
	最小二乗平均（95%両側信頼区間）	-1.273 (-1.765, -0.782)	-3.230 (-3.722, -2.737)	-3.394 (-3.868, -2.920)
	最小二乗平均の差 [a]（95%両側信頼区間）		-1.956 (-2.412, -1.500)	-2.121 (-2.575, -1.666)
	共分散分析モデルによる群間比較（片側 p 値）[b]		p<0.001	p<0.001

a：TK-041 10 mg 群とプラセボ群の差、TK-041 20 mg 群とプラセボ群の差を算出した。

b：TK-041 10 mg 群とプラセボ群、TK-041 20 mg 群とプラセボ群の順に検定を行う閉手順を用いた。有意水準は片側 2.5%とした。

TK-041：ルパタジン

［5.3.5.1.1u-sp 表 11.4-1 を引用］

また、副次評価項目として検討した総そう痒スコア、そう痒及び膨疹数スコア、各症状スコア（日中のかゆみ、夜間のかゆみ、膨疹数、皮疹の持続時間）、DLQI の総合スコアの変化量でも 10 mg 群及び 20 mg 群はプラセボ群に対して有意差が認められた。患者及び医師の全般的印象においても、ルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群はプラセボ群に対して有意差が認められた。成人（18～64 歳）及び小児（12～17 歳）の部分集団において、治療期 2 週目の総そう痒スコアはベースラインから同様に減少しており、全集団と異なる傾向は認められなかった。

国内第 III 相臨床試験（2.7.6.51）は、皮膚疾患に伴うそう痒を有する患者における、ルパタジンの有効性及び長期投与における安全性を検討すると共に、成人及び小児の薬物動態評価を行う、多施設共同、非盲検試験である。本試験には 12 歳以上 65 歳未満の湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症又は CU 患者が組み入れられた。有効性の主要評価項目は総そう痒スコア（日中のかゆみスコア及び夜間のかゆみスコアの合計）であった。

主要評価項目である治療期 2 週目の総そう痒スコア及びベースラインからの変化量を表 2.5.4.3-2 に示す。

治療期 2 週目の総そう痒スコアのベースラインからの変化量の平均値は-1.24（95%信頼区間：-1.45～-1.03）で、ベースラインに対して有意差が認められた（p＜0.001）。

表 2.5.4.3-2　治療期 2 週目の総そう痒スコアのベースラインからの変化量（主解析）（FAS）

時期	統計量	
ベースライン	例数	206
	平均値（標準偏差）	4.552 (1.005)
	中央値	4.667
	最小値：最大値	2.00:8.00
治療期 2 週目	例数	205
	平均値（標準偏差）	3.316 (1.465)
	中央値	3.571
	最小値：最大値	0.00:6.86
ベースラインからの変化量	例数	205
	平均値（標準偏差）	-1.241 (1.512)
	中央値	-0.857
	最小値：最大値	-6.57:1.86
	平均の 95%信頼区間	(-1.450,-1.033)
	対応のある t 検定	p<0.001

[5.3.5.2.2 表 11.4-1 を引用]

また、副次評価項目として検討した総そう痒スコア及び各症状スコア（日中のかゆみ、夜間のかゆみ、膨疹数、皮疹の持続時間）のベースラインからの変化量は治療期 1 週間（治験薬服用 1～6 日後）、治療期 2 週目（治験薬服用 7～13 日後）、治療期 2 週間 （治験薬服用 1～13 日後）の評価時期において、全て減少し、治療期 2 週目のベースラインからの変化量では全ての症状でベースラインに比べて有意差が認められた（全て p＜0.001）。治療期 2 週後、治療期 12 週後及び治療期 52 週後の患者及び医師の全般的印象において、症状が良くなった被験者の割合は、患者の全般的印象ではそれぞれ 70.6%（139/197 例）、90.1%（156/172 例）及び 94.6%（122/129 例）、医師の全般的印象ではそれぞれ 67.0%（132/197 例）、87.2%（150/172 例）及び 92.2%（119/129 例）であり、治験薬の効果を実感した被験者及び医師の割合が多かった。疾患群の部分集団において、湿疹・皮膚炎群、皮膚そう痒症群、慢性蕁麻疹の全てにおいて、治療期 2 週目の総そう痒スコアはベースラインから有意に減少し、治療期 12 週後及び治療期 52 週後の総そう痒スコアにおいても、全ての疾患群でベースラインより減少していた。小児（12～17 歳）、成人（18～64 歳）の部

分集団において、治療期 2 週目の総そう痒スコアはベースラインから有意に減少した。治療期 12 週後及び治療期 52 週後の総そう痒スコアにおいても、小児と成人ともにベースラインから減少しており、大きな違いはなかった。

CU 患者を対象とした海外臨床試験（2.7.6.46 及び 2.7.6.47）において有効性の評価項目に用いた指標は、国内試験と同様に 1 日 2 回の MPS であった。また、蚊咬傷アレルギー患者を対象とした蚊刺反応試験（2.7.6.48）では蚊咬傷の大きさ及びそう痒、ACU 患者を対象とした ACU 試験（2.7.6.49）ではアイスキューブテスト及び TEMPTest®後の CSTT に基づいて評価した。

ルパタジンとプラセボの有効性を比較した IC02RUP/II/[redacted] 及び IC010RUP/3/[redacted] 試験において、ルパタジン 10 mg 及び 20 mg は、全てプラセボとの優越性が検証されている。また、蚊咬傷アレルギー患者又は ACU 患者を対象とした DM03/RUP/IV[redacted] 試験（プラセボ、10 mg）及び DC02/RUP/IV/[redacted] 試験（プラセボ、20 mg）においても、それぞれルパタジンの投与により、プラセボに対する優越性が検証されている。

以上の通り、日本人及び外国人において CU 及び皮膚疾患に伴うそう痒患者に対するルパタジン 10 mg 及び 20 mg 投与のプラセボに対する優越性が確認されている。

ルパタジン 10 mg 及び 20 mg の有効性を比較した結果、国内第 III 相臨床試験（2.7.6.45）において、主要評価項目である総そう痒スコアのベースラインからの変化量は、ルパタジン 10 mg 群と比較して 20 mg 群でわずかに大きかったものの、有意差はなかった。副次評価項目のそう痒及び膨疹数スコア、各症状スコア（日中のかゆみ、夜間のかゆみ、膨疹数、皮疹の持続時間）は、皮疹の持続時間を除いて全ての項目でルパタジン 10 mg 群と比較して 20 mg 群の変化量が大きかった。患者の全般的印象において、症状が良くなった被験者の割合はルパタジン 20 mg 群と比較してルパタジン 10 mg 群で多かったが、医師の全般的印象は、ルパタジン 10 mg 群と 20 mg 群で同様であった。DLQI（QOL）の総合スコアはルパタジン 10 mg 群と 20 mg 群で同様であった。

国内第 III 相臨床試験（2.7.6.51）において、治療期 2 週目の総そう痒スコアのベースラインからの変化量は、20 mg へ増量しなかった被験者（投与量固定例）及び 20 mg へ増量した被験者（増量例）で有意差が認められたが、変化量は投与量固定例と比較して増量例で小さかった。治療期 52 週までの各評価時点の総そう痒スコアは、増量例及び投与量固定例のいずれにおいてもベースラインからの減少が認められた。増量例の総そう痒スコアは、増量前に一度はベースラインからの減少を認めたものの、増量前 1 週間までにスコアの上昇が認められた。増量した結果、増量後 2 週目において、増量前 1 週間と比較して総そう痒スコアの有意な減少が認められ（$p<0.001$）、ベースラインに対しても増量後 2 週目では有意な減少が認められた（$p<0.001$）。増量後に減量した被験者 13 例においては、増量後から減量前にかけて多くの被験者において総そう痒スコアの減少が認められた。減量後においては、12 例が増量前の症状スコアよりも改善した状態が続いており、6 例において減量前と比べてより大きいベースラインからの変化量が認められている。ルパタジン 10 mg では十分な効果が得られなかった患者において、症状に応じて 20 mg まで増量することにより、臨床的に必要な効果が認められた。

部分集団解析（2.7.6.45）において、治療期 2 週目の総そう痒スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、総そう痒スコアのいずれの重症度区分においてもルパタジン 10 mg 群と 20 mg 群の間に有意差はなかった。また、追加解析を実施した結果、有意差はなかったものの、10 mg 群と比較して 20 mg 群の総そう痒スコアのベースラインからの変化量は、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集団で大きかった。

以上の通り、ルパタジン 10 mg では十分な効果が得られなかった患者において、症状に応じて 20 mg まで増量することにより、期待される臨床上の効果が認められた。

表 2.5.4.3-3　各試験デザイン及び結果の概要

試験番号	TK-041-0201	TK-041-0202	IC02RUP/IL[redacted]	IC010RUP/3[redacted]	DM03/RUP/IV[redacted]	DC02/RUP/IV[redacted]
実施年	20[redacted] 年	20[redacted] 年～20[redacted] 年	20[redacted] 年～20[redacted] 年	20[redacted] 年～20[redacted] 年	20[redacted] 年	20[redacted] 年
対象	1 箇月以上の CU 12 歳以上 65 歳未満	湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症又は CU 12 歳以上 65 歳未満	1 週間に 3 日以上の活動性 CU 12～65 歳以下	1 週間に 3 日以上の活動性 CU 12 歳～65 歳	重い蚊咬傷反応 18～65 歳	6 週間超の ACU 18 歳超～65 歳未満
主要解析対象集団	FAS	FAS	ITT、PP	ITT、PP	有効性解析対象集団	PP
症例数 [a]	R10：91 R20：91 P：94	R10：206 治療期 2 週後以降に投与量を 20 mg に増量した被験者は 130 例で、そのうち 13 例は増量後に 10 mg に減量した。	R5：68 R10：79 R20：67 P：69	R10：110 R20：108 P：111	R10/P：13 P/R10：13	R20/P：10 P/R20：11
治験薬	ルパタジン 10 mg、20 mg プラセボ、1 日 1 回経口投与	ルパタジン 10 mg 1 日 1 回経口投与 * 20 mg への増量可	ルパタジン 5 mg、10 mg、20 mg、プラセボ、1 日 1 回経口投与	ルパタジン 10 mg、20 mg プラセボ、1 日 1 回経口投与	ルパタジン 10 mg プラセボ、1 日 1 回経口投与	ルパタジン 10 mg プラセボ、1 日 2 回経口投与
投与期間	2 週間	12 週間～52 週間	4 週間	6 週間	4 日間、2 期	7 日間、2 期
有効性の主要評価項目	総そう痒スコア	総そう痒スコア	MPS	MPS	蚊咬傷の大きさ	CSTT

［2.7.3u-sp 表 2.7.3.3-2 を引用］

2.5.4.4　推奨用量

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。

- SAR 患者を対象とした国内臨床試験（2.7.6.28）において、総鼻症状スコアを指標としたルパタジン 10 及び 20 mg 投与による有効性は、プラセボに対する優越性を示した。
- CU 及び皮膚疾患に伴うそう痒患者を対象とした国内臨床試験（2.7.6.45）において、総そう痒スコアを指標としたルパタジン 10 及び 20 mg 投与による有効性は、プラセボに対する優越性を示した。
- SAR 患者を対象とした国内臨床試験（2.7.6.28）における部分集団解析の結果、ルパタジン 10 mg と比較して、ルパタジン 20 mg は特に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 以上で有効性が高かった。
- PAR に対する国内長期投与試験（2.7.6.50）において、ルパタジン 10 mg の投与量固定例は総鼻症状スコアの有意な減少を示した。20 mg への増量例においては、10 mg の投与により一度は総鼻症状スコアの有意な減少を認めたが悪化し、20 mg へ増量することによりスコアの有意な減少を示した。このことから、10 mg では十分な効果が認められない患者にあっても症状に応じて 20 mg まで増量することにより、本剤に期待される臨床上の効果を得ることができた。
- CU 及び皮膚疾患に伴うそう痒患者を対象とした国内臨床試験（2.7.6.45）における部分集団解析の結果、有意差はなかったものの、ルパタジン 20 mg の総そう痒スコアは、10 mg と比較して、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集団で改善した。
- 皮膚疾患に伴うそう痒患者を対象とした国内臨床試験（2.7.6.51）において、ルパタジンを症状に応じて 20 mg まで増量することにより、臨床上必要な増減を通じて有効性が認められた。
- 12 歳以上の小児におけるルパタジン 10 及び 20 mg 投与による有効性は、成人と同様であることが、AR（SAR 及び PAR 患者）及び CU 並びに皮膚疾患に伴うそう痒患者を対象とした国内臨床試験（2.7.6.28、2.7.6.50、2.7.6.45 及び 2.7.6.51）において確認された。

ルパタジン 10 mg 投与による有効性は、AR 及び CU 患者を対象とした海外臨床試験（プラセボ対照）においても同様であり、海外承認用量である「10 mg 1 日 1 回投与」が本邦のおける本剤の開始用量とすることは適切であり、更に国内臨床長期投与試験において、症状に応じて 20 mg まで増量した結果、本剤に期待される有効性が確認されたことから、「症状に応じて、ルパタジンとして 1 回 20 mg に増量できる。」旨を推奨用量として設定した。

以上より、ルパタジン 10 mg（症状により 20 mg までの増量）の 1 日 1 回投与は、新たな抗ヒスタミン薬として、12 歳以上の AR（SAR 及び PAR 患者）、CU 並びに皮膚疾患に伴うそう痒患者への使用が適切と考えられた。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価に用いた試験

臨床的安全性の概要では、4 つの国内臨床試験の成績を併合解析したものを主体に安全性を評価し、加えて複数の海外臨床試験の結果を併合解析したものを参考として検討した。安全性併合解析の対象とした国内臨床試験及び海外臨床試験の概要をそれぞれ表 2.5.5.1-1 及び表 2.5.5.1-2 に示す。

国内臨床試験の併合解析は、SAR 患者を対象とした二重盲検比較試験（2.7.6.28）、PAR 患者を対象とした長期投与試験（2.7.6.50）、CU 患者を対象とした二重盲検比較試験（2.7.6.45）、皮膚疾患に伴うそう痒を有する患者を対象とした長期投与試験（2.7.6.51）の 4 つの第 III 相試験で実施した。

表 2.5.5.1-1　安全性併合解析の対象とした国内臨床試験一覧

試験番号 ［参照先］	主要な目的	デザイン	対象	解析対象 （例）	投与量（mg） 投与方法（経口）	投与 期間
TK-041-0101 ［2.7.6.28］	有効性及び安全性	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	12 歳以上 65 歳未満 SAR を有する外来患者	900	ルパタジン：10、20 1 日 1 回	2 週間
TK-041-0102 ［2.7.6.50］	長期投与時における有効性及び安全性	III 相、非盲検	12 歳以上 65 歳未満 PAR を有する外来患者	72	ルパタジン：10 （20 mg に増量可） 1 日 1 回	最短 12 週間、最長 52 週間
TK-041-0201 ［2.7.6.45］	有効性及び安全性	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	12 歳以上 65 歳未満 CU を有する外来患者	277	ルパタジン：10、20 1 日 1 回	2 週間
TK-041-0202 ［2.7.6.51］	有効性及び長期投与における安全性 成人及び小児の薬物動態	III 相、多施設共同、非盲検	12 歳以上 65 歳未満 皮膚疾患に伴うそう痒を有する外来患者	206	ルパタジン：10 （20 mg に増量可） 1 日 1 回	最短 12 週間、最長 52 週間

［2.7.4 表 2.7.4.1-1 を改変］

表 2.5.5.1-2　安全性併合解析の対象とした海外臨床試験一覧（1/4）

試験番号 ［参照先］	主な目的	デザイン	対象	解析対象 （例）	投与量（mg） 投与方法（経口）	投与 期間
UR/FC[redacted]/I-02 ［2.7.6.1］	相対的バイオアベイラビィリティ（錠剤と液剤の比較）	I 相、単施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー	18～40 歳健康被験者	12	ルパタジン：10 1 日 1 回	単回
RD 477/209[redacted] ［2.7.6.13］	薬物動態	I 相、単施設、無作為化、二重盲検、クロスオーバー	18～45 歳健康被験者	8	ルパタジンフマル酸塩：10、20、40 1 日 1 回	単回
RD 477/209[redacted] ［2.7.6.14］	薬物動態	I 相、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増	18～45 歳健康被験者	15	ルパタジンフマル酸塩：20、40 1 日 1 回。	7 日間
URC 023/993407 ［2.7.6.15］	吸収、代謝、排泄及び薬物動態（マスバランス）	I 相、単施設、非盲検	50 歳以上健康被験者	6	^{14}C-ルパタジン：40 1 日 1 回	単回
UR/FC[redacted]/I-01 ［2.7.6.16］	高齢者（65 歳以上）及び若年者での薬物動態	I 相、単施設、非盲検	65～82 歳又は 18～35 歳健康被験者	25	ルパタジン：10 1 日 1 回	7 日間
UR/FC[redacted]/I-02 ［2.7.6.17］	空腹時及び非空腹時での薬物動態	I 相、単施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー	18～40 歳健康被験者	25	ルパタジン：20 1 日 1 回	単回
IC03RUP/I[redacted] ［2.7.6.18］	グレープフルーツジュースとの相互作用	I 相、単施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー	18～45 歳健康被験者	24	ルパタジン：10 1 日 1 回	単回
UR/FC[redacted]/I-04 ［2.7.6.19］	エリスロマイシンとの相互作用	I 相、単施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー	18～45 歳健康被験者	28	ルパタジン：20 1 日 1 回	7 日間
IC08RUP/1[redacted] ［2.7.6.20］	アジスロマイシンとの相互作用	I 相、単施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー	18～45 歳健康被験者	24	ルパタジン：10 1 日 1 回	6 日間
UR/FC[redacted]/I-03 ［2.7.6.21］	ケトコナゾールとの相互作用	I 相、単施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー	18～40 歳健康被験者	31	ルパタジン：20 1 日 1 回。	7 日間
IC09RUP/1[redacted] ［2.7.6.22］	フルオキセチンとの相互作用	I 相、単施設、無作為化 、非盲検、クロスオーバー	18～45 歳健康被験者	24	ルパタジン：10 1 日 1 回	4 日間
RD 477/20680 ［2.7.6.24］	用量漸増時の忍容性 皮内ヒスタミン及び PAF 誘発性皮膚発赤の抑制効果	I 相、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、クロスオーバー	18～45 歳健康被験者	19	ルパタジンフマル酸塩：2、5、10、20、40、80 1 日 1 回	単回
RD 477/21289 ［2.7.6.25］	PAF 誘発性血小板凝集抑制効果	I 相、単施設、非盲検、用量漸増	18～45 歳健康被験者	4	ルパタジンフマル酸塩：40、80 1 日 1 回	単回

表 2.5.5.1-2　安全性併合解析の対象とした海外臨床試験一覧（2/4）

試験番号 ［参照先］	主な目的	デザイン	対象	解析対象 （例）	投与量（mg） 投与方法（経口）	投与 期間
UR/FC[redacted]/I-01 ［2.7.6.26］	中枢及び末梢神経抑制作用並びにヒスタミン誘発性発赤抑制効果	I 相、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、クロスオーバー	20～40 歳健康被験者	18	ルパタジン：10、20、40、80 1 日 1 回	単回
UR/FC[redacted]/I-01 ［2.7.6.27］	アルコールの中枢作用に及ぼす影響	I 相、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、クロスオーバー	18～40 歳健康被験者	18	ルパタジン：10、20 1 日 1 回	単回
RD 477/21212 ［2.7.6.29］	有効性及び安全性	II 相､多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	18～65 歳 SAR 患者	174	ルパタジンフマル酸塩：10、20 1 日 1 回	2 週間
RD 477/22115 ［2.7.6.30］	有効性、安全性及び QOL	II 相､多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	16～65 歳 SAR 患者	392	ルパタジン：2.5、5、10、20 1 日 1 回	2 週間
IC05RUP/4[redacted] ［2.7.6.31］	有効性及び安全性	IV 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間	12 歳超 SAR 患者	359	ルパタジン：10 デスロラタジン：5 1 日 1 回	4 週間
UR/FC[redacted]/III-01 ［2.7.6.32］	有効性及び安全性	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間	12～65 歳 SAR 患者	243	ルパタジン：10 エバスチン：10 1 日 1 回	2 週間
UR/FC[redacted]/III-03 ［2.7.6.33］	有効性及び安全性	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間	12～65 歳 SAR 患者	362	ルパタジン：10、20 セリチジン：10 1 日 1 回	2 週間
UR/FC[redacted]/III-04 ［2.7.6.34］	有効性及び安全性	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間	12～65 歳 SAR 患者	339	ルパタジン：10、20 ロラタジン：10 1 日 1 回	2 週間
UR/FC[redacted]/III-04 ［2.7.6.35］	有効性及び安全性	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間	18 歳以上 SAR 患者	331	ルパタジン：10、20 ロラタジン：10 1 日 1 回	2 週間
IC04RUP/II[redacted] ［2.7.6.36］	有効性及び安全性	II 相、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー	18～45 歳アレルギー性鼻炎結膜炎患者	45	ルパタジン：10 1 日 1 回	8 日間
UR/FC[redacted]/IB-02 ［2.7.6.37］	特異的アレルゲンによる経鼻負荷試験に対する反応を指標とした有効性	I-B 相、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー	18 歳超 SAR 又は PAR 患者	23	ルパタジンフマル酸塩：10、20、40 1 日 1 回	単回

表 2.5.5.1-2　安全性併合解析の対象とした海外臨床試験一覧（3/4）

試験番号 ［参照先］	主な目的	デザイン	対象	解析対象 （例）	投与量（mg） 投与方法（経口）	投与 期間
DC/03/RUP/I/[redacted] ［2.7.6.38］	1)PAF 誘発モデルの評価及びバリデーション 2)PAF 誘発モデルにおけるルパタジンの有効性	I 相、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、クロスオーバー	18～45 歳 健康被験者 PAR 又は SAR 患者	20	ルパタジン：20 レボセチリジン：10 1 日 1 回	5 日間
RD 477/21416 ［2.7.6.39］	有効性及び安全性	II 相､多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	18～65 歳 PAR 患者	245	ルパタジンフマル酸塩：10、20 1 日 1 回	4 週間
IC06RUP/3/[redacted] ［2.7.6.40］	有効性及び安全性	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間	12 歳超 PAR 患者	543	ルパタジン：10 セチリジン：10 1 日 1 回	12 週間
UR/FC[redacted]/III-01 ［2.7.6.41］	有効性及び安全性	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間	18～65 歳 PAR 患者	283	ルパタジン：10、20 ロラタジン：10 1 日 1 回	4 週間
UR/FC[redacted]/III-02 ［2.7.6.42］	有効性及び安全性	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間	12 歳超 PAR 患者	219	ルパタジン：10 エバスチン：10 1 日 1 回	4 週間
UR/FC[redacted]/III-03 ［2.7.6.43］	有効性及び安全性	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間	18 歳超 PAR 患者	273	ルパタジン：10、20 セリチジン：10 1 日 1 回	4 週間
IC02RUP/II[redacted] ［2.7.6.46］	有効性、至適用量及び耐用量	II 相､多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定、並行群間比較	12～65 歳 CU 患者	283	ルパタジン：5、10、20 1 日 1 回	4 週間
IC010RUP/3/[redacted] ［2.7.6.47］	有効性及び安全性	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	12～65 歳 CU 患者	334	ルパタジン：10、20 1 日 1 回	6 週間
DM03/RUP/IV/[redacted] ［2.7.6.48］	蚊に刺された後 15 分及び 24 時間の蚊咬傷の大きさと痒みを測定し、蚊咬傷に対する有効性及び安全性	II 相､多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー	18～65 歳 蚊咬傷反応の既往を有する患者	30	ルパタジン：10 1 日 1 回	4 日間
DC02RUP/IV/[redacted] ［2.7.6.49］	寒冷蕁麻疹に対する有効性を評価する。	IV 相、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー	18～65 歳 寒冷蕁麻疹の既往を有する患者	21	ルパタジン：10 1 日 2 回	7 日間

表 2.5.5.1-2　安全性併合解析の対象とした海外臨床試験一覧（4/4）

試験番号 ［参照先］	主な目的	デザイン	対象	解析対象 （例）	投与量（mg） 投与方法（経口）	投与 期間
IC011RUP/4[redacted] ［2.7.6.52］	安全性	IV 相、多施設共同、非盲検	12 歳超 PAR 患者	85	ルパタジン：10 1 日 1 回	6 又は 12 箇月間
IC012RUP/1[redacted] ［2.7.6.53］	QT/QTc 間隔への影響	I 相、単施設、無作為化、単盲検、プラセボ及び陽性対照、並行群間	18～45 歳 健康被験者	168	ルパタジン：10、100 1 日 1 回	5 日間
IC01RUP/IV[redacted] ［2.7.6.54］	有効性及び安全性	IV 相､多施設共同 1 部：無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間 2 部：非盲検	12 歳超 PAR 患者	320 例 （6 箇月：294 例、12 箇月 :92 例）	ルパタジン：10 1 日 1 回	4 週間 6 又は 12 箇月
IC013RUP/1[redacted] ［2.7.6.55］	忍容性	I 相、単施設、無作為化、単盲検、プラセボ対照、並行群間	18～45 歳 健康被験者	33	ルパタジン：60、80、100 1 日 1 回	6 日間
DM02RUP/IV[redacted] ［2.7.6.56］	運転能力への影響	IV 相、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、クロスオーバー	21～35 歳 経験のある運転者	20	ルパタジン：10 ヒドロキシジン：50 1 日 1 回	単回
IC014RUP/1[redacted] ［2.7.6.57］	中枢神経抑制作用への影響	I 相、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ及び陽性対照、クロスオーバー	18～45 歳 健康被験者	18	ルパタジン：10 ロラゼパム：2 1 日 1 回	7 日間
IC07/RUP/I[redacted]	–	–	–	–	–	–
DM01/RUP/IV[redacted]	–	–	–	–	–	–
SMART	–	–	–	–	–	–

［2.7.4 表 2.7.4.1-2 を改変］

2.5.5.2　曝露状況

国内臨床試験でルパタジンを投与された患者は、合計 1059 例であり、このうち 10 mg のみを投与された患者が 501 例、20 mg のみを投与された患者が 392 例、長期投与試験で用量の増減があり 10～20 mg を投与された患者が 166 例であった。

投与期間は、2 週以下が 766 例、2 週超 12 週以下が 51 例、12 週超 26 週以下が 27 例、26 週を超えて投与された患者が 215 例であった。1059 例のうち、12～17 歳の小児患者は 119 例、18～64 歳の成人患者は 940 例であった。

併合解析の対象とした海外臨床試験でルパタジンを投与された被験者は、患者及び健常人合わせて合計 3658 例であった。被験者に投与されたルパタジンの 1 日用量は 2～100 mg であり、投与期間は 1 週間未満から 2 年以上まで幅があった。臨床推奨用量であるルパタジン（10 又は 20 mg）を投与された被験者は、10 mg は 2141 例及び 20 mg は 1104 例であった。

3658 例のうち、12～17 歳の小児被験者は 149 例であった。小児被験者に投与されたルパタジンの用量は 2.5～20 mg であり、投与期間は 2～104 週間以上であった。

なお、海外で実施された臨床試験のうち、日本人（海外在住）健康被験者対象とした薬物動態試験（2.7.6.12）、ミダゾラムとの相互作用を検討した試験（2.7.6.23）及び韓国で実施した PAR 患者を対象とした第 III 相試験（2.7.6.44）は、欧州等での本剤の承認申請後に実施された試験であり、健常人を対象とした試験等であったため、安全性評価のための併合解析の対象とはしなかった。海外在住日本人健康被験者 21 例を対象とした薬物動態試験では、各 7 例の被験者にルパタジン 10、20 又は 40 mg が投与された。ミダゾラムとの薬物相互作用を検討した試験では、18 例の被験者にルパタジン 10 mg が投与された。韓国人 PAR 患者を対象とした臨床試験では、108 例の患者にルパタジン 10 mg が 1 日 1 回投与された。

2.5.5.3　人口統計学的特性

国内臨床試験におけるルパタジン 10 mg 投与被験者は、48.1%が男性、51.9%が女性で、平均年齢（標準偏差、範囲）は 36.8（13.3、12～64）歳であった。また、ルパタジン 20 mg 投与被験者は、45.4%が男性、54.6%が女性で、平均年齢（標準偏差、範囲）は 36.6（13.1、12～64）歳であり、ルパタジン 10～20 mg 投与被験者は、43.4%が男性、56.6%が女性で、平均年齢（標準偏差、範囲）は 35.2（13.7、12～64）歳であった。

併合解析の対象とした海外臨床試験におけるルパタジン 10 mg 投与被験者は、42.1%が男性、57.9%が女性で、平均年齢（標準偏差、範囲）が 31.7（12.0、12～80）歳、97.0%が白人であり、ルパタジン 20 mg 投与被験者は、44.7%が男性、55.3%が女性で、平均年齢（標準偏差、範囲）が 33.7（12.5、12～77）歳、95.0%が白人であった。

以上より、国内臨床試験及び海外臨床試験における人口統計学的特性は類似しており、双方の安全性プロファイルを比較することは妥当であると判断した。

2.5.5.4　比較的よく見られる有害事象

国内臨床試験で報告された有害事象及び副作用は、MedDRA/J Ver.19.1 に読み替えて評価した。

国内臨床試験において最もよく見られた有害事象は鼻咽頭炎（ルパタジン 10 mg：8.1%、ルパタジン 20 mg：9.5%、プラセボ：1.3%）であり、次いで傾眠（ルパタジン 10 mg：7.9%、ルパタジン 20 mg：8.4%、プラセボ：0.5%）であった。一方、海外臨床試験において、最もよく見られた有害事象は頭痛（ルパタジン 10 mg：22.1%、ルパタジン 20 mg：17.5%、プラセボ：21.7%）であり、次いで傾眠（ルパタジン 10 mg：11.7%、ルパタジン 20 mg：16.9%、プラセボ：4.6%）であった。頭痛は海外臨床試験と国内臨床試験で発現率に差が認められたが、海外臨床試験における頭痛の発現率は、プラセボ群とルパタジン群で同様であった。

国内臨床試験において、比較的よく見られた副作用（ルパタジン群で発現率＞1%）は傾眠のみであった。海外臨床試験では、傾眠の他に頭痛、疲労、無力症、口内乾燥が比較的よく見られたが、国内臨床試験においてはこれらの副作用はほとんど報告されなかった。

100 人・年当たりの有害事象及び副作用発現例数は、実薬対照群と比較してルパタジン 10 mg 群で少なかった。ルパタジン 20 mg 群の発現例数はルパタジン 10 mg 群よりも増加する傾向が認められた。

全般的に国内臨床試験における有害事象の発現頻度は海外臨床試験と比較して若干低かったが、安全性プロファイルは類似しており、新たなリスクは見出されなかった。

2.5.5.5 重篤な有害事象

ルパタジンの臨床試験において死亡例は報告されていない。

ルパタジンが投与された被験者について、重篤な有害事象は国内臨床試験で 2 例に 2 件、海外臨床試験で 21 例に 24 件報告された。このうち、重篤な副作用は海外臨床試験の 6 例に 6 件報告された。

海外臨床試験で報告された重篤な副作用は、アミノトランスフェラーゼ増加 3 例（ALT 増加、AST 増加、トランスアミナーゼ上昇が各 1 例）及び血中 CPK 増加 3 例であった。

ただし、アミノトランスフェラーゼ増加を重篤な副作用として報告した被験者 3 例中 2 例は、フランスの生物医学研究における人の保護のための諮問委員会（CCPPRB：Comite Consultatif de Protection des Personnes pour la Recherche Biomedicale）の要求により、治験薬投与中止後の異常な肝酵素上昇についても重篤な有害事象として報告するよう治験実施計画書に規定されていた試験（2.7.6.43）の被験者であった。また、無症候性の血中 CPK 増加を重篤な副作用として報告した被験者 3 例中 1 例は、基礎疾患としてミオパチーが疑われ、CPK 値がベースライン時点で既に基準値より高く、試験期間を通して 1 度も基準値内におさまることがなかった被験者であった。血中 CPK 増加の他の 1 例は、ルパタジン 60 mg の 1 日 1 回投与を 6 日間受けた健康被験者であった。

2.5.5.6 その他の重要な有害事象

本項では、その他の重要な有害事象として、治験薬投与の中止に至った有害事象について検討した。

国内臨床試験において、治験薬投与の中止に至った有害事象はルパタジン 10 mg 投与被験者で 11 例、ルパタジン 20 mg 投与被験者で 8 例に報告された。このうち、2 例以上で報告された投与中止に至った副作用は、ルパタジン 10 mg 投与後の傾眠（3 例）及びルパタジン 20 mg 投与後の肝機能検査値上昇（2 例）であった。

併合解析の対象とした海外臨床試験において、治験薬投与の中止に至った有害事象はルパタジン 10 mg 群の 38 例、ルパタジン 20 mg 群の 26 例に報告された。このうち、2 例以上で報告された投与中止に至った副作用は、ルパタジン 10 mg 群で傾眠（9 例）、疲労（3 例）、頭痛（3 例）、無力症（3 例）、浮動性めまい（2 例）、悪心（2 例）であり、ルパタジン 20 mg 群では傾眠（17 例）、無力症（4 例）、浮動性めまい（2 例）、疲労（2 例）であった。

投与中止に至った副作用のほとんどが最終評価時までに消失していた。

2.5.5.7 特別な試験

2.5.5.7.1 最大耐量

ルパタジンの心臓に関する安全性プロファイルを検討する前に、ルパタジンを最大臨床推奨用量の 5 倍（100 mg）まで投与したときの忍容性の検討を目的とし、健康被験者を対象とし、用量漸増によるルパタジン反復経口投与（6 日間）時の安全性及び忍容性を評価した（2.7.6.55 参照）。

試験計画の変更を要する重篤な有害事象は報告されず、身体所見、心電図、バイタルサイン、臨床検査に関連する変化が見られなかったことから、1 日 1 回 6 日間経口投与する場合のルパタジンの最大耐量は 100 mg と判断した。

2.5.5.7.2　QT/QTc 間隔への影響

ICH E14 ガイドライン [13]に従い、QT/QTc 間隔延長の有無を指標とし、ルパタジンの心室再分極に及ぼす影響を検討する目的で、160 例の健康被験者を対象とした無作為化、単盲検、プラセボ及び陽性対照（モキシフロキサシン）、並行群間比較試験を実施した（2.7.6.53 参照）。

プラセボ投与期間である 24 時間のベースライン期間（Day 0）終了後、各被験者は以下のいずれかの治療を受けた。

a）ルパタジン 10 mg 1 日 1 回 5 日間投与

b）臨床推奨用量を超える 100 mg のルパタジン 1 日 1 回 5 日間投与

c）プラセボ（ラクトース）1 日 1 回 5 日間投与

d）モキシフロキサシン 400 mg　Day 1 及び Day 5 に 1 日 1 回投与

その結果、モキシフロキサシン群では、10 msec を超える QTcI の延長が認められたが、ルパタジン 10 及び 100 mg 群では、心電図への影響が示唆される所見は認められなかった。

また、海外在住日本人健康被験者を対象とした薬物動態試験（2.7.6.12）ではルパタジンの心電図パラメーターへの影響についても評価した。その結果、心臓専門医が判断した心電図解析では、ルパタジン群で QTcF への影響は認められず、最大臨床推奨用量を上回る 40 mg でも、QTcF に対する予測される影響は臨床的な許容範囲である 10 msec 以下であった。

以上より、QT/QTc 試験において、ルパタジンは 100 mg までの用量範囲で催不整脈作用及び臨床的に意義のある心電図波形の形態的変化を示さず、また心血管系有害事象も報告されず、本剤の心臓に対する安全性の問題は認められなかった。

2.5.5.8　市販後使用成績

ルパタジン錠の海外での市販後の使用については、2003 年 3 月 3 日の発売から 2016 年 12 月 31 日までの間で、患者への累積曝露量は [redacted] 患者-年と推定されている。

また、同期間中に、1366 件の副作用が報告されており、27 の MedDRA SOC にわたった。このうち 293 件は重篤であり、1073 件は非重篤であった。

海外市販後において発現件数の多かった副作用を表 2.5.5.8-1 に示す。

表 2.5.5.8-1　海外市販後において発現件数の多かった副作用（2003 年 3 月～2016 年 12 月）

SOC	件数	PT	件数
一般・全身障害および投与部位の状態	229	疲労	54
		薬効欠如	34
		無力症	30
		倦怠感	23
		状態悪化	11
神経系障害	228	傾眠	79
		頭痛	43
		浮動性めまい	30
胃腸障害	153	悪心	34
		下痢	18
		口内乾燥	16
		嘔吐	13
		上腹部痛	11
皮膚および皮下組織障害	128	蕁麻疹	25
		そう痒症	17
		発疹	16
		紅斑	14
外科および内科処置	91	適応外使用	91
筋骨格系および結合組織障害	88	関節痛	21
		筋肉痛	16
		背部痛	12
その他	449	動悸	18
		頻脈	14
		食欲亢進	14
		呼吸困難	13
		体重増加	12
		過敏症	12
		易刺激性	12
		回転性めまい	11
		鼻出血	11

［2.7.4 表 2.7.4.6-1 を引用］

ルパタジン投与に伴って報告された副作用の重症度は、多くは軽度から中等度であり、最も多く報告された副作用は、傾眠、疲労、頭痛、悪心、無力症、浮動性めまい、蕁麻疹であった。発現頻度の高かった重篤な副作用は頭痛、無力症、傾眠、失神、血管浮腫であった。

心臓障害（SOC）は 54 件報告され、このうち 20 件が重篤、34 件は非重篤であった。2 件以上報告された重篤な副作用は頻脈（4 件）及び心房細動、動悸、上室性頻脈、心室性頻脈（各 2 件）であった。

肝胆道系障害（SOC）は 14 件報告され、このうち 11 件が重篤、3 件は非重篤であった。2 件以上報告された重篤な副作用は肝炎（3 件）及び急性肝炎、黄疸（各 2 件）であった。

腎および尿路障害（SOC）は 17 件報告され、このうち 8 件が重篤、9 件は非重篤であった。2 件以上報告された重篤な副作用はなかった。

2003 年 3 月 3 日の発売以降、報告された市販後の安全性情報、ガイドライン、規制当局からの指示等に基づき、副作用・相互作用の追加、剤型追加又は適応拡大に基づく記載整備等の SmPC の改訂が行われている。

販売国における安全性に関する措置としては、SmPC への副作用（頭痛、浮動性めまい等）の追加、CYP3A4 により代謝されるスタチン系薬剤との相互作用及び CYP3A4 阻害剤との併用に関する注意事項の追加等が行われた。スタチン系薬剤との相互作用の追加は、2005 年頃からスタチン系薬剤による横紋筋融解症の発現が知られるようになり、報告された横紋筋融解症患者の数名が抗ヒスタミン薬（ジフェンヒドラミン、ドキシラミン）を併用していたこと、スタチン系薬剤との併用に関するデータがなかったことによる。なお、本邦では第二世代抗ヒスタミン薬とスタチン系薬剤との相互作用についての注意喚起は、各薬剤の添付文書には記載されておらず、海外での記載理由も踏まえて、本邦での注意喚起は不要と考えた。

2.5.5.9　特定の患者集団での使用

2.5.5.9.1　高齢者での使用

高齢者を対象とした特別な試験は実施していないが、ルパタジンの内因性要因として、ルパタジン10 mgを反復経口投与し、ルパタジン及びその代謝物に関する薬物動態を若年（18～35歳：12例）及び高齢被験者（64～72歳：12例）において検討した（2.7.6.16参照）。投与7日目のルパタジンの$AUC_{0\text{-}t}$及びC_{max}は、高齢被験者群では若年被験者群よりも有意に高かったが、ルパタジン10 mg投与では高齢被験者群における曝露の上昇にもかかわらず、臨床的に意義のある有害事象の発現は認められず、良好な忍容性を示した。

また、他の試験（用量範囲：5～20 mg）を含む安全性統合解析においても、65歳以上の高齢患者45例にルパタジンが投与されたが、20 mg投与における傾眠のみが複数症例に認められたが、その他の事象は1症例ずつであった。

以上より、臨床上に重大な問題は認められていないが、高齢者では一般に生理機能が低下していること等から、本剤においても他の医薬品と同様、高齢者（65歳以上）に対する一般的な注意喚起を行うことが適切と考えられ、以下の記載を行うこととした。

添付文書中の「高齢者」における注意喚起 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (3) 高齢者［「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照］

2.5.5.9.2　小児での使用

国内臨床試験の併合解析において、12～17 歳の小児及び 18～64 歳の成人における有害事象及び副作用の発現状況について検討した。有害事象発現率は、成人と比較して小児では若干高かったが、副作用発現率は小児の方が低かった。また、傾眠の有害事象及び副作用発現率は、成人と比較して小児で低かった。成人との比較において、小児での臨床上懸念される事項は認められなかった。

以上より、ルパタジンの臨床試験では、12～17 歳の小児及び 18～64 歳の成人の部分集団において、ルパタジンの安全性に特に問題は認められなかった。なお、12 歳未満の小児については国内における使用経験がなく、安全性は確立していない。

また、今回の申請製剤ではないが、ルパタジンの小児用経口液剤が 2～11 歳の小児のアレルギー性鼻炎、蕁麻疹を適応症として、欧州を中心に 40 箇国以上で承認されている（2016 年 6 月現在）。

2.5.5.9.3 妊娠中の使用

妊娠中のルパタジンの使用は、国内臨床試験で 1 例、海外臨床試験で 5 例、海外市販後で 7 例に報告されている。このうち、海外市販後の使用経験において、妊娠中にルパタジンを服用した患者の新生児に因果関係の否定できない先天奇形が 3 例報告されている。

一般に、先天奇形はおよそ 33 人に 1 名（約 3%）発生し、その約 50%が原因不明とされていること [21]、並びに、薬物（アルコールを除く）の曝露による先天奇形は、全ての先天奇形の 2～3%とみなされていること [22]を考慮すると、先天奇形の発生には他の要因が大きく関与し、少数例の症例報告からルパタジンによる影響を評価することは困難であると考えられるが、動物において母体毒性及び胎児の発育遅延が認められており、また、妊娠中のルパタジン投与に関する安全性は確立されていないことから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、ルパタジンの投与を避けることが望ましいと考えられた。

2.5.5.9.4 授乳中の使用

ルパタジン（未変化体）の母乳中への排泄については検討されていない。ルパタジンの活性代謝物であるデスロラタジンのヒト母乳中への移行が報告されており、授乳中の婦人には、ルパタジンの投与を避けることが望ましいと考えられた。やむを得ず投与する場合は、授乳を避ける必要があると考えられた。

2.5.5.9.5 肝障害及び腎障害のある患者での使用

（1） 肝障害のある患者での使用

マスバランス試験（2.7.6.15）におけるルパタジンの排泄率、肝機能障害患者における CYP 代謝能に関する報告 [23]、CYP 阻害剤であるケトコナゾールとの併用時におけるルパタジンの薬物動態（2.7.6.21）及びルパタジンと類似構造を有するロラタジン投与における薬物動態 [24]からの情報に基づき、ルパタジン投与時の肝機能障害患者における薬物（未変化体＋代謝物）曝露リスクは、健康成人と比較し、未変化体の AUC は最大で約 11 倍増加し、BCP の AUC で最大で約 4 倍程度増加する可能性があるものと推定された。

一方、ルパタジン 100 mg 投与（2.7.6.53）における薬物曝露のリスクは、ルパタジン（未変化体）の薬物動態からの情報より、肝機能障害患者に最大臨床推奨用量であるルパタジン 20 mg 投与時と同程度の曝露であると推定されたが、この際に発現した有害事象は重度のものはなく、ほとんどが軽度（日常の活動に支障をきたさない程度）であり、安全性上懸念される知見は認められなかった。

以上より、肝機能障害患者において考えられる血中濃度の上昇に基づくリスクの評価は、ルパタジンの最大臨床推奨用量の 5 倍（100 mg）投与した試験結果において可能と考えられ、安全性上懸念される問題が発現する可能性は少ないと考えられるものの、血中濃度の上昇が予想される

ことから、肝機能障害者においてルパタジンを投与する際は、注意喚起することが適切と考えられた。したがって、添付文書中の注意喚起として、以下の記載が妥当と判断した。

添付文書中の「肝障害のある患者」における注意喚起 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）　腎障害のある患者での使用

ルパタジン未変化体での排泄はほとんどなく、CYP3A4 により速やかに BCP へ代謝される。

ルパタジンと類似構造を有するロラタジン 40 mg を腎障害患者に単回経口投与したとき、健康成人と比較し、BCP の C_{max} 及び AUC は 1.5～1.7 倍の増加が認められたが、有意な変化ではないと評価されている [24)]。このことからルパタジンにおいても同様の安全性リスクと推定した。

ただし、ロラタジンでは本邦添付文書中の「慎重投与」の項において腎機能障害患者について注意喚起があることより、同様の対応を行い注意喚起することが適切と考えられ、以下の記載を行うこととした。

添付文書中の「腎障害のある患者」における注意喚起 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (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。］

2.5.5.10　自動車運転及び機械操作に対する影響

ルパタジンの中枢神経抑制作用に関してはほとんどの試験において差は認められなかったものの、ルパタジンと中枢神経抑制剤との併用により中枢神経抑制作用が増強される可能性がある。また、自動車運転及び機械操作について、ルパタジン 10 mg 投与による影響は認められなかった（2.7.6.56）が、ルパタジン 20 mg 投与による自動車運転等への影響について直接の検討はなされていないものの、同用量において視機能の低下等が示唆されている（2.7.6.12）ことから、本邦臨床推奨用量におけるルパタジン投与により、中枢神経抑制による影響が発現する可能性は否定できず、類薬と同様にルパタジン投与中の患者には自動車運転等の危険を伴う機械の操作には従事させないよう注意喚起することが適切と考えられる。

2.5.5.11　依存性及び薬物乱用

薬物乱用を引き起こすと考えられる中枢作用は非臨床試験において認められず、ルパタジンの薬理学的作用から依存性はないと考えられた。国内臨床試験及び海外臨床試験において、離脱症

状及び反跳現象を示唆する報告がないことから、依存性、反跳現象及び乱用の可能性はないと考えられた。

2.5.5.12 過量投与

本邦では高用量のルパタジンを用いた臨床試験は実施しておらず、最大臨床推奨用量の 20 mg を上回る用量が投与された日本人被験者はいない（2.7.4.1.2 参照）。

一方、海外臨床試験及び市販後の使用において、最大臨床推奨用量を上回るルパタジン 30～100 mg の用量が投与されたが、過量投与に対する重大な懸念は報告されていない。また、ルパタジン 100 mg 投与において、発現率が高かった有害事象は傾眠及び頭痛であり、ほとんどの事象の重症度は軽度であった。しかしながら、類薬を含む一般的な医薬品と同様、本剤にあっても臨床推奨用量投与時に比べ、より高い用量を投与した場合、副作用の発現のリスクが増大する可能性があることから、臨床使用に際しては注意喚起することが適切と考えられた。したがって、添付文書中の注意喚起として、以下の記載が妥当と判断した。

添付文書中の「過量投与」における注意喚起

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。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

以上に述べた成績に基づき、以下の総合的なベネフィット・リスク評価を結論する。

（1） ルパタジンは、抗ヒスタミン作用と PAF 抑制作用を併せ持つ新規第二世代抗ヒスタミン薬に位置づけられる。健康被験者及び AR 患者において PAF 抑制作用が認められた。

（2） 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 患者又は CU 患者に対し、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。ルパタジン 10 及び 20 mg 投与の治療効果はほぼ同様であり、用量依存的な有害事象の増加は認められなかった。

（3） 12 歳以上の小児を含む日本人 PAR 患者又は皮膚疾患に伴うそう痒患者に対し、ルパタジン 1 日 1 回 10 mg を開始用量とした最長 52 週間までの長期投与試験においても持続的な症状の改善効果が認められた（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）。本試験において、治療効果が不十分な患者に対し、ルパタジン 1 日 1 回 20 mg に増量した場合についても、治療効果の増強が認められた。安全性についても忍容性は良好であり、長期投与に伴う安全性上の懸念は認められなかった。

(4) 健康被験者を対象とした日本人と外国人の薬物動態プロファイルに、臨床的に意義のある差は認められていない。海外臨床試験における有効性も、国内臨床試験成績と同様であった。また、複数の海外試験において第二世代抗ヒスタミン薬と同様の有効性が示されている。海外臨床試験の有効性の併合解析（AR 患者の評価項目は TSS、CU 患者の評価項目は MPS、MNW、UAS）により、SAR 患者、PAR 患者及び CU 患者においてルパタジン 10 mg のプラセボに対する優越性が示されている。

(5) 日本人の皮膚疾患に伴うそう痒患者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（12～17 歳）と成人との間に顕著な差は認められず、日本人 SAR 患者、PAR 患者、CU 患者及び皮膚疾患に伴うそう痒患者に対する有効性、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。

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

(7) 国内臨床試験の安全性の併合解析において、比較的よく見られた（＞1%）有害事象は、鼻咽頭炎、傾眠、湿疹、血中 CPK 増加、節足動物刺傷、インフルエンザ、口腔ヘルペス、頭痛、接触皮膚炎であり、同じく副作用は傾眠のみであった。副作用はいずれも Grade 2 以下であり、ほとんどが Grade 1 であった。副作用の発現率、報告された事象とそれらの個々の発現率、発現時期の傾向等、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。

(8) 海外臨床試験の安全性の併合解析において最もよく見られた有害事象は頭痛であったが、その発現頻度はプラセボと同様であった。傾眠は国内臨床試験の併合解析と同様に比較的よく見られたが、国内の方が発現頻度は若干低かった。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、症例数は必ずしも多くないものの臨床推奨用量（10 mg 及び 20 mg）を上回る用量を投与されたルパタジン投与群ではその率は高くなっておらず、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。

(9) 安全性プロファイルとして、定性的には同様であったが、定量的には、国内の発現頻度は若干低い傾向が認められた。これらのことから、国内臨床試験成績において新たな安全上のリスクは認められず、安全性の面からもルパタジン 10 及び 20 mg の用量設定の妥当性が裏付けられた。

(10) 外国人健康被験者を対象とし、ルパタジンの薬物動態に食事が及ぼす影響を評価した試験において、ルパタジンの薬物動態に若干の影響が認められたものの、用法に規定するまでの臨床的意義のある変動ではなく、投与時の食事条件の規定は不要と判断した。また、海外においても投与時の食事条件は定められていない。

(11) 外国人高齢被験者の単回及び 7 日間反復投与後における薬物動態を検討したところ、若年被験者と比較してルパタジンの曝露量の増加が認められた。一方で、高齢被験者においてもルパタジンは良好な忍容性を示したことから、高齢者における用量調整は不要と考えられた。ただし、添付文書において慎重投与とする旨を記載する。

（12）ICH E14 ガイドラインに従い、心室再分極に対する薬理作用を評価した結果、ルパタジンは 100 mg の用量まで催不整脈作用を示さなかった。

（13）2003 年 3 月発売以降のルパタジン錠の海外市販後使用経験は [redacted] 人・年（2016 年 12 月 31 日時点）に相当する。販売国における安全性に関する措置として、添付文書の副作用追加、CYP3A4 阻害剤との併用に関する注意事項の追加等が行われている。ルパタジンの安全性プロファイルは、現在各国で市販されている他の抗ヒスタミン薬と同程度である。

本申請で示したデータから、ルパタジンは、抗ヒスタミン作用と PAF 抑制作用を併せ持つ新規第二世代抗ヒスタミン薬であり、AR、CU 並びに皮膚疾患を伴うそう痒患者のアレルギー症状の総合的な軽減について、少なくとも他の第二世代抗ヒスタミン薬と同程度に安全かつ有効な薬剤であると結論する。

2.5.7　参考文献

1) Merlos M, Giral M, Balsa D, Ferrando R, Queralt M, Puigdemont A, et al. Rupatadine, a new potent, orally active dual antagonist of histamine and platelet-activating factor (PAF). J Pharmacol Exp Ther. 1997; 280(1): 114-121.
2) Queralt M, Brazis P, Merlos M, de Mora F, Puigdemont A. In vitro inhibitory effect of rupatadine on histamine and TNF-α release from dispersed canine skin mast cells and the human cell line HMC-1. Inflam Res. 2000; 49(7): 355-360.
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）. 株式会社ライフ・サイエンス; 2016.
4) Koinis-Mitchell D, Craig T, Esteban CA, Klein RB. Sleep and allergic disease: A summary of the literature and future directions for research. J Allergy Clin Immunol. 2012; 130(6): 1275-1281.
5) 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.
6) 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.
7) 秀道広, 森田栄伸, 古川福実, 塩原哲夫, 相馬良直, 亀好良一, 他 . 蕁麻疹診療ガイドライン. 日皮会誌. 2011; 121(7): 1339-88.
8) 玉置邦彦編. 最新皮膚科学大系第③巻 湿疹 痒疹 瘙痒症 紅皮症 蕁麻疹. 東京: 中山書店; 2002. p. 196.
9) 大塚藤男、上野賢一. 皮膚科学. 京都: 株式会社金芳堂; 2015.
10) 佐藤貴浩、横関博雄、片山一朗、室田浩之、戸倉新樹、朴紀央、他. 汎発性皮膚瘙痒症診療ガイドライン. 日皮会誌. 2012; 122(2): 267-80.
11) 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員会. 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): 121-55.

12) 日本皮膚科学会接触皮膚炎診療ガイドライン委員会.. 接触皮膚炎診療ガイドライン. 日皮会誌. 2009; 119(9): 1757-93.

13) CHMP/ICH/2/04. The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs. European Medicines Agency. June 2004.

14) Consensus Conference of Washington. Analytical methods validation: bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetics studies. J Pharm Sci. 1992; 81(3):309-12.

15) Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Veterinary Medicine (CVM). May 2001.

16) [redacted] Rupatadine 10 mg Tablets (Batch M02): Dissolution Profile. 社内資料.

17) CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. Guideline on the Investigation of Drug Interactions. European Medicines Agency. June 2012.

18) Guidance for Industry. Drug Interaction Studies – Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing and Labeling Recommendations, Draft Guidance. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2012.

19) 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- 2013 年版（改訂第 7 版）. 株式会社ライフ・サイエンス; 2013.

20) 野波英一郎、岩崎由雄、白取昭、片山洋、久木田淳. 皮膚掻痒症に対するオキサトミドの臨床的検討－多施設二重盲検試験－. 西日皮膚. 1983; 45(6): 1042-51.

21) ” Media centre Congenital anomalies”. World Health Organization. 2014-01. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/en/, (accessed 2014-11-17).

22) “妊娠時における薬物”. メルクマニュアル 18 版　日本語版. 2005-11. http://merckmanual.jp/mmpej/print/sec18/ch260/ch260c.html, (参照 2014-11-14)

23) 大西明弘. 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. 慈恵医大誌. 2011; 126: 71-8.

24) 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.