目次

2.6.1 緒言 2

2.6.1　緒言

ルパタジンフマル酸塩（以下、「ルパタジン」という。）は、選択的ヒスタミン H_1 受容体拮抗作用に加え、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血小板活性化因子（platelet-activating factor：PAF）に対する拮抗作用を併せ持った薬物である。ルパタジンは N-アルキルピリジン誘導体であり（図 2.6.1-1）、その構造式、化学名、分子式及び分子量は以下のとおりである。

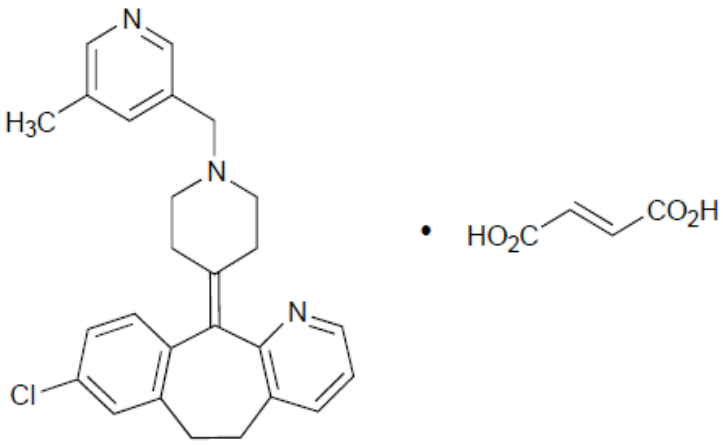


図 2.6.1-1　ルパタジンフマル酸塩の化学構造

【化学名】

英　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

日本名：

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

【分子式及び分子量】

$C_{26}H_{26}ClN_3 \cdot C_4H_4O_4$　　532.03

ルパタジンの医薬品としての使用は、2001 年のスペインでの錠剤の承認に始まり、これまでに欧州を中心に 80 箇国以上で承認され、アレルギー性鼻炎並びに蕁麻疹に対して広く使用されている。また、同じく同様の効能及び効果を有する小児用経口液剤も承認、使用されている。本邦においては、非臨床試験及び臨床試験の結果並びに本邦における類薬の承認事項等を踏まえ、以下の効能又は効果、用法及び用量にて承認申請するものである。

【効能又は効果】

アレルギー性鼻炎

蕁麻疹

皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒

【用法及び用量】

通常、12 歳以上の小児及び成人にはルパタジンとして 1 回 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。

目次

2.6.2 薬理試験の概要文 7
2.6.2.1 まとめ 7
2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験 7
2.6.2.1.1.1 *In vitro* 試験 7
2.6.2.1.1.2 *In vivo* 試験 8
2.6.2.1.1.3 代謝物の薬理作用 8
2.6.2.1.2 副次的薬理試験 9
2.6.2.1.3 安全性薬理試験 9
2.6.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験 10
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 11
2.6.2.2.1 *In vitro* 抗ヒスタミン作用 11
2.6.2.2.1.1 H_1 受容体結合試験（**試験番号 FAR-AP/308/[redacted]、資料番号 4.2.1.1.1、評価資料**） 11
2.6.2.2.1.2 H_1 受容体結合様式の検討（**試験番号 FAR-AP/324/[redacted]、資料番号 4.2.1.1.2、評価資料**） 11
2.6.2.2.1.3 モルモット摘出回腸のヒスタミン収縮に対する作用（**試験番号 FAR-AP/355/[redacted]、資料番号 4.2.1.1.3、評価資料**） 14
2.6.2.2.1.4 モルモット小脳及び肺における H_1 受容体占有率（**試験番号 FAR-AP/326/[redacted]、資料番号 4.2.1.1.4、評価資料**） 14
2.6.2.2.2 *In vitro* PAF 拮抗作用 17
2.6.2.2.2.1 PAF 受容体結合試験（**試験番号 FAR-AP/307/[redacted]、資料番号 4.2.1.1.5、評価資料**） 17
2.6.2.2.2.2 PAF 受容体結合様式の検討（**試験番号 FAR-AP/319/[redacted]、資料番号 4.2.1.1.6、評価資料**） 18
2.6.2.2.2.3 血小板凝集阻害作用 20
2.6.2.2.3 *In vitro* 抗アレルギー作用 22
2.6.2.2.3.1 ラット肥満細胞からのヒスタミン遊離抑制作用（**試験番号 FAR-AP/333/[redacted]、資料番号 4.2.1.1.10、評価資料**） 22
2.6.2.2.3.2 ヒト好中球走化性反応に対する作用（**試験番号 FAR-AP/351/[redacted]、資料番号 4.2.1.1.11、評価資料**） 23
2.6.2.2.3.3 イヌ皮膚肥満細胞における脱顆粒抑制作用（**試験番号 UFV/19.8/07[redacted]、資料番号 4.2.1.1.12、参考資料**） 26
2.6.2.2.3.4 イヌ皮膚肥満細胞からのヒスタミン遊離及びヒト肥満細胞株からの TNF-α 遊離抑制作用（**試験番号 UFV/19.9/01[redacted]、資料番号 4.2.1.1.13、参考資料**） 27
2.6.2.2.4 *In vivo* 抗ヒスタミン作用及び PAF 拮抗作用 29

2.6.2.2.4.1 ラットにおけるヒスタミン及びPAF誘発足蹠浮腫に対する作用（試験番号 FAR-AP/344/[redacted]、資料番号 4.2.1.1.14、評価資料） 29
2.6.2.2.4.2 ラットにおけるヒスタミン及び PAF 誘発血管透過性に対する作用（試験番号 FAR-AP/312/[redacted]、資料番号 4.2.1.1.15、評価資料） 30
2.6.2.2.4.3 モルモットにおけるヒスタミン及び PAF 誘発結膜炎に対する作用（試験番号 FAR-AP/334/[redacted]、FAR-AP/346/[redacted]、資料番号 4.2.1.1.16、4.2.1.1.17、評価資料） 31
2.6.2.2.4.4 マウスにおける PAF 誘発致死に対する作用（試験番号 FAR-AP/310/[redacted]、資料番号 4.2.1.1.18、評価資料） 34
2.6.2.2.4.5 マウス及びラットにおけるエンドトキシン誘発致死に対する作用（試験番号 FAR-AP/317/[redacted]、資料番号 4.2.1.1.19、評価資料） 35
2.6.2.2.4.6 ラットにおけるヒスタミン誘発降圧に対する抑制作用（試験番号 FAR-AP/316/[redacted]、資料番号 4.2.1.1.20、評価資料） 36
2.6.2.2.4.7 イヌにおけるヒスタミン及び PAF 誘発皮膚反応に対する作用（試験番号 UAB-December 19[redacted]、資料番号 4.2.1.1.21、参考資料） 36
2.6.2.2.4.8 イヌにおけるヒスタミン及び PAF 誘発皮膚反応に対する作用（他剤比較）（試験番号 UFV/19.1/06[redacted]、資料番号 4.2.1.1.22、参考資料） 38
2.6.2.2.5 *In vivo* 抗アレルギー作用 39
2.6.2.2.5.1 マウスにおける能動アナフィラキシーショックに対する作用（試験番号 FAR-AP/321/[redacted]、資料番号 4.2.1.1.23、評価資料） 39
2.6.2.2.5.2 ラットにおける PCA 反応に対する作用（試験番号 FAR-AP/323/[redacted]、資料番号 4.2.1.1.24、評価資料） 40
2.6.2.2.5.3 モルモットにおけるアレルギー性結膜炎に対する作用（試験番号 FAR-AP/348/[redacted]、資料番号 4.2.1.1.25、評価資料） 41
2.6.2.2.5.4 モルモットにおける卵白アルブミン誘発アレルギー性喘息に対する作用（試験番号 FAR-AP/345/[redacted]、資料番号 4.2.1.1.26、評価資料） 42
2.6.2.2.5.5 マウスにおける compound 48/80 誘発致死に対する作用（試験番号 FAR-AP/320/[redacted]、資料番号 4.2.1.1.27、評価資料） 43
2.6.2.2.5.6 イヌにおける回虫抽出物誘発皮膚反応に対する作用（試験番号 UFV/19.6/04[redacted]、資料番号 4.2.1.1.28、参考資料） 44
2.6.2.2.6 代謝物の薬理作用 45
2.6.2.2.6.1 H_1 受容体結合試験（試験番号 FAR-AP/357/[redacted]、資料番号 4.2.1.1.29、評価資料） 47
2.6.2.2.6.2 モルモット摘出回腸のヒスタミン収縮に対する作用（試験番号 FAR-AP/355/[redacted]、資料番号 4.2.1.1.3、評価資料） 47
2.6.2.2.6.3 PAF 誘発ウサギ血小板凝集に対する作用（試験番号 FAR-AP/358/[redacted]、資料番号 4.2.1.1.30、評価資料） 48

2.6.2.2.6.4 ラットにおけるヒスタミン及びPAF誘発足蹠浮腫に対する作用（試験番号 FAR-AP/354[redacted]、資料番号 4.2.1.1.31、評価資料） 49
2.6.2.3 副次的薬理試験 51
2.6.2.3.1 ムスカリン受容体結合試験 51
2.6.2.4 安全性薬理試験 52
2.6.2.4.1 中枢神経系に及ぼす影響 52
2.6.2.4.1.1 マウスの一般症状に及ぼす影響（試験番号 UHS/18/PH、資料番号 4.2.1.3.1、評価資料） 52
2.6.2.4.1.2 マウスの自発運動量に及ぼす影響（試験番号 UHS/19/PH、資料番号 4.2.1.3.2、評価資料） 52
2.6.2.4.1.3 マウスのペンチレンテトラゾール誘発痙攣に及ぼす影響（試験番号 UHS/20/PH、UHS/30/PH、資料番号 4.2.1.3.3、4.2.1.3.4、評価資料） 52
2.6.2.4.1.4 マウスのヘキソバルビタール睡眠に及ぼす影響（試験番号 UHS/21/PH、資料番号 4.2.1.3.5、評価資料） 52
2.6.2.4.1.5 マウスのエタノール睡眠に及ぼす影響（試験番号 UHS/29/PH、資料番号 4.2.1.3.6、評価資料） 52
2.6.2.4.1.6 鎮痛作用 53
2.6.2.4.1.7 鎮静作用（試験番号 CD-[redacted]/3751F、資料番号 4.2.1.3.9、評価資料） 53
2.6.2.4.2 心血管系に及ぼす影響 53
2.6.2.4.2.1 hERG チャネルに及ぼす影響（試験番号 DFCP10[redacted]、資料番号 4.2.1.3.10、評価資料） 53
2.6.2.4.2.2 イヌプルキンエ線維活動電位に及ぼす影響（試験番号 RBM[redacted]0411、資料番号 4.2.1.3.11、評価資料） 54
2.6.2.4.2.3 イヌプルキンエ線維活動電位に及ぼす影響－低カリウム条件下－（試験番号 20[redacted]0613P、資料番号 4.2.1.3.12、評価資料） 54
2.6.2.4.2.4 麻酔ラットの心血行動態に及ぼす影響（試験番号 FAR-AP/330/[redacted]、資料番号 4.2.1.3.13、評価資料） 54
2.6.2.4.2.5 麻酔モルモットの血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響（試験番号 FAR-AP/342/[redacted]、資料番号 4.2.1.3.14、評価資料） 55
2.6.2.4.2.6 麻酔イヌの心血行動態に及ぼす影響（試験番号 UHS/25/PH、資料番号 4.2.1.3.15、評価資料） 55
2.6.2.4.3 呼吸器系に及ぼす影響 55
2.6.2.4.3.1 麻酔イヌの呼吸器パラメーターに及ぼす影響（試験番号 UHS/25/PH、資料番号 4.2.1.3.15、評価資料） 55
2.6.2.4.4 腎／泌尿器系に及ぼす影響 56
2.6.2.4.4.1 ラットの尿量及び電解質に及ぼす影響（試験番号 UHS/28/PH、資料番号 4.2.1.3.16、評価資料） 56

2.6.2.4.5 自律神経系に及ぼす影響 56
2.6.2.4.5.1 モルモット摘出回腸に及ぼす影響（**試験番号 UHS/24/PH、資料番号 4.2.1.3.17、評価資料**） 56
2.6.2.4.6 胃腸管系に及ぼす影響 56
2.6.2.4.6.1 ラットの炭末輸送能に及ぼす影響（**試験番号 UHS/27/PH、資料番号 4.2.1.3.18、評価資料**） 56
2.6.2.4.7 血液系に及ぼす影響 56
2.6.2.4.7.1 マウスの出血時間に及ぼす影響（**試験番号 UHS/31/PH、資料番号 4.2.1.3.19、評価資料**） 56
2.6.2.4.7.2 ウサギにおける血液学的検査（**試験番号 UHS/26/PH、資料番号 4.2.1.3.20、評価資料**） 57
2.6.2.4.8 抗コリン作用 57
2.6.2.4.8.1 マウスにおけるフィゾスチグミン誘発致死に対する影響（**試験番号 FAR-AP/338/[redacted]、資料番号 4.2.1.3.21、評価資料**） 57
2.6.2.4.8.2 イヌにおける抗コリン作用（**試験番号 FAR-AP/339/[redacted]、資料番号 4.2.1.3.22、評価資料**） 57
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 58
2.6.2.5.1 QT 間隔及び心拍数に対するケトコナゾール併用投与の影響（試験番号 FAR-AP/353/[redacted]、資料番号 4.2.1.4.1、評価資料） 58
2.6.2.6 考察及び結論 61
2.6.2.7 図表 65
2.6.2.8 参考文献 66

用語及び略語一覧

略語	定義	定義（日本語）
4-DAMP	4-diphenylacetoxy-*N*-methylpiperidine methiodide	4-ジフェニルアセトキシ-*N*-メチルピペリジン　メチオジド
ADP	Adenosine diphosphate	アデノシン二リン酸
APD_{30}, APD_{50}, APD_{70}, APD_{90}	Action potential duration of 30%, 50%, 70%, 90% repolarization	30%、50%、70%、90%再分極時活動電位持続時間
B_{eq}	Ligand binding in steady state conditions	定常状態での結合数
B_{max}	Maximum number of binding site	最大結合数
BSA	Bovine serum albumin	ウシ血清アルブミン
CHO	Chinese Hamster Ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DSCG	Disodium cromoglycate	クロモグリク酸二ナトリウム
HEPES	4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazine ethanesulfolic acid	4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸
hERG	Human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HMC-1	Human mast cell line-1	ヒト肥満細胞株-1
IC_{25}, IC_{50}	25%, 50% inhibitory concentration	25%、50%阻害濃度
ID_{30}, ID_{50}	30%, 50% inhibitory dose	30%、50%阻害用量
IgE	Immunogloblin E	免疫グロブリン E
K_{-1}	Constant of radiolabeled ligand from the receptor	受容体からのリガンドの解離定数
K_D	Equilibrium dissociation constant	平衡解離定数
Ki^{app}	Apparent affinity constant	阻害定数
K_{obs}	Association constant observed	見かけの結合定数
LSC	Liquid scintillation counter	液体シンチレーションカウンター
LTB_4	Leukotriene B_4	ロイコトリエン B_4
NZW	New Zealand White (rabbit)	ニュージーランド白色種（ウサギ）
PAF	Platelet-activating factor	血小板活性化因子
PBS	Phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩液
PCA	Passive cutaneous anaphylaxis	受身皮膚アナフィラキシー
PMA	Phorbol 12-myristate 13-acetate	ホルボール 12-ミリスタート 13-アセタート
QTc	Corrected QT	補正 QT
SD	Sprague-Dawley (rat)	SD（ラット）
$t_{1/2}$	Biological half life	生物学的半減期

略語	定義	定義（日本語）
TNF-α	Tumor necrosis factor α	腫瘍壊死因子 α
UR-12790	BCP, Desloratadine	デスロラタジン

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

ルパタジン（UR-12592）は選択的ヒスタミン H_1 受容体（H_1 受容体）拮抗作用に加えて、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に対する拮抗作用を併せ持っており、既承認の第二世代抗ヒスタミン薬と比較して、アレルギー反応に伴う種々の症状に対してより広範囲に抑制作用を示すことが期待できる。

ルパタジンの薬効薬理試験として、抗ヒスタミン作用及びPAF拮抗作用に関する試験、抗アレルギー作用に関する試験並びに安全性薬理試験を実施した。なお、本概要では特に断りのない限り、ルパタジンの投与量（濃度）はフマル酸塩換算量とした。

2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験

2.6.2.1.1.1 *In vitro* 試験

（1） 抗ヒスタミン作用

モルモット小脳及び肺の膜画分を用いてルパタジンの H_1 受容体拮抗作用を評価した結果、ルパタジンの Ki^{app} は小脳では102 nM、肺では256 nMであり、ロラタジンの Ki^{app}（127及び334 nM）より低値であった。また、別に実施した試験でも小脳での Ki^{app} は26 nMを示し、ルパタジンの H_1 受容体に対する親和性は他の第二世代抗ヒスタミン薬であるロラタジン及びフェキソフェナジン（小脳での Ki^{app} はそれぞれ197及び266 nM）よりも高いことが示された。ルパタジンの H_1 受容体への結合は時間依存的かつ不可逆的又は偽不可逆的であることが示唆された。H_1 受容体拮抗作用についてモルモット摘出回腸を用いて検討した結果、ルパタジンの IC_{50} は44 nMであり、その作用はミゾラスチン（本邦未承認、27 nM）と同程度でありフェキソフェナジン（210 nM）よりも強かった。モルモットにルパタジンを経口投与し、肺及び小脳における H_1 受容体占有率を *ex vivo* 試験で評価した結果、肺 H_1 受容体に対する占有率は70～90%であったが、小脳 H_1 受容体に対する結合はほとんど認められず、ルパタジンの鎮静作用はロラタジンと同程度であった。

（2） PAF拮抗作用

ウサギ血小板を用いてPAF受容体拮抗作用を検討した結果、ルパタジンの Ki^{app} は551 nMであった。ウサギ多血小板血漿及び洗浄血小板、並びにイヌ全血を用いてPAF誘発血小板凝集阻害作用を検討した結果、ルパタジンの IC_{50} はそれぞれ2.9（別に実施した試験では4.6）、0.20及び0.29 μMであり、他の第二世代抗ヒスタミン薬であるロラタジン、セチリジン、ミゾラスチン及びフェキソフェナジンよりも強い作用を示した（それぞれの IC_{50} は142、＞200、＞200及び＞200 μM）。また、ルパタジンはADP及びアラキドン酸誘発血小板凝集を阻害しなかった。

（3） 抗アレルギー作用

ルパタジンはcompound 48/80及びカルシウムイオノフォアA23187（A23187）によるラット腹腔肥満細胞からの非免疫的刺激による脱顆粒を抑制し、抗原（回虫抽出物）によって能動感作したイヌ皮膚肥満細胞からの免疫的刺激による脱顆粒も抑制した。また、PAF及び LTB_4 により誘発された好中球走化性に対して、他の第二世代抗ヒスタミン薬（ロラタジン、セチリジン、ミゾ

ラスチン及びフェキソフェナジン）と比較して強い抑制作用が認められ、さらにヒト肥満細胞株である HMC-1 からの TNF-α の放出を抑制した。

2.6.2.1.1.2 *In vivo* 試験

（1） 抗ヒスタミン作用及び PAF 拮抗作用

ラットにおいて、ルパタジンは経口投与によりヒスタミン及び PAF 誘発足蹠浮腫及び血管透過性亢進をそれぞれ抑制した（足蹠浮腫：ヒスタミンに対する ID_{30} = 1.7 mg/kg、PAF に対する ID_{30} = 5.6 mg/kg、血管透過性亢進：ヒスタミンに対する ID_{50} = 0.012 mg/kg、PAF に対する ID_{50} = 0.53 mg/kg）。イヌにおいて、ルパタジンは経口投与によりヒスタミン及び PAF 誘発皮膚膨疹を抑制し、その抑制作用は投与後 24 時間でも認められた。モルモットにおいて、ルパタジンは点眼及び経口投与によりヒスタミン及び PAF 誘発結膜炎を抑制した。ヒスタミン誘発結膜炎において、点眼投与によるルパタジンの作用はロラタジンと比較して約 8 倍強力であった。マウス及びラットにおいて、ルパタジンは静脈内投与により PAF 及びエンドトキシン誘発致死を抑制し、その作用はジフェンヒドラミン及びロラタジンよりも強かった。また、ラットにおいてルパタジンは静脈内投与によりヒスタミン誘発降圧を抑制し（ID_{50} = 1.39 mg/kg）、その作用はロラタジンよりも強かった。

（2） 抗アレルギー作用

ルパタジンは経口投与により BSA 誘発アナフィラキシーショック（マウス）及び PCA 反応（ラット）を抑制した（ID_{50} はそれぞれ約 4.8 及び 1.0 mg/kg）。また、イヌを用いた抗原（ブタ回虫抽出物）誘発血管透過性亢進試験において、ルパタジンは経口投与によりロラタジンよりもやや強い抑制作用を示した。モルモットのアレルギー性結膜炎モデルにおいて、ルパタジンは 0.03 及び 0.1%の点眼投与により抗アレルギー作用を示した。モルモットの卵白アルブミン誘発過敏症モデルにおいて、ルパタジンは経口投与により即時型反応（気管支収縮及び呼吸困難）及び遅発型反応（好酸球遊走）の双方を抑制した。また、マウスにおいてルパタジンは経口投与により肥満細胞脱顆粒に起因する compound 48/80 誘発致死に対して抑制作用を示した。

2.6.2.1.1.3 代謝物の薬理作用

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

が認められたが、その他の代謝物における抗ヒスタミン作用及び PAF 拮抗作用はルパタジンよりも弱かった。

2.6.2.1.2 副次的薬理試験

ヒト遺伝子組換え CHO 細胞を用いてムスカリン受容体に対する親和性を評価した結果、M_1 受容体に対するルパタジンの IC_{50} は 239 nM、Ki は 202 nM、M_2 受容体に対する IC_{50} は 263 nM、Ki は 179 nM、及び M_4 受容体に対する IC_{50} は 330 nM、Ki は 147 nM であり、ルパタジンの親和性はデスロラタジン［IC_{50}（nM）は M_1：53、M_2：20、M_4：99、及び Ki（nM）は M_1：45、M_2：14、M_4：44］よりも低かった。なお、M_3 及び M_5 受容体に対するルパタジンの親和性は認められなかった。

2.6.2.1.3 安全性薬理試験

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

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

心血管系に対する試験において、ルパタジンはヒト胎児由来腎臓細胞（HEK293）の hERG 電流に対して 1 μM 以上の濃度で濃度依存的に hERG テール電流を阻害し、3 μM 以上の濃度で外向き電流を抑制した。テール電流に対する IC_{50} は 8.1 μM であり、これは日本人健康被験者におけるルパタジン 20 mg（遊離塩基）反復投与後の最高血漿中濃度（C_{max}）の約 320 倍であった（2.7.2.2.2.1 参照）。また、UR-12788 は 1 μM の濃度で hERG 電流の有意な阻害は認められなかったが、UR-12335 は 10 μM の濃度で hERG テール電流及び外向き電流を抑制した。イヌ摘出プルキンエ線維を用いて心筋の活動電位に及ぼす影響を検討した結果、ルパタジン及び UR-12335 は電気生理学的パラメーターに影響を与えなかったが、UR-12788 は低刺激頻度条件下で APD_{70} 及び APD_{90} をわずかに延長させた。ラット又はモルモットにルパタジン 30 mg/kg を静脈内投与した結果、ラットでは血圧及び心拍数に変化が認められたが、いずれの動物種においても心電図に変化は認められなかった。イヌにルパタジン 20 mg/kg を静脈内投与した結果、血圧低下及び心拍数増加が認められたが、心電図に変化は認められなかった。

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

2.6.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

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

2.6.2.2　効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1　*In vitro* 抗ヒスタミン作用

2.6.2.2.1.1　H_1 受容体結合試験（試験番号 FAR-AP/308/[redacted]、資料番号 4.2.1.1.1、評価資料）

モルモット小脳及び肺膜画分を用いて H_1 受容体への[^{3}H]-メピラミン結合に対するルパタジンの阻害活性を検討した。

雌性 Dunkin-Hartley モルモットの小脳及び肺より調製した膜画分に 1.2 nM の[^{3}H]-メピラミン及び各種濃度の被験物質を添加して 25℃で 30 分間反応させた。反応液をガラス繊維フィルターでろ過し、フィルター上に残った放射能を LSC で測定した。

ルパタジンはモルモット小脳及び肺膜画分へのメピラミン結合を阻害し、その Ki^{app} はテルフェナジン及びロラタジンと同程度であった。また、小脳及び肺膜画分では Ki^{app} に有意な差は認められなかった（表 2.6.2.2-1 参照）。

表 2.6.2.2-1　モルモット小脳及び肺膜画分における[^{3}H]-メピラミン結合阻害活性

被験物質	Ki^{app}（nM）	
	小脳	肺
ルパタジン	102 ± 25	256 ± 68
メピラミン	0.61 ± 0.3	1.4 ± 0.4
テルフェナジン	144 ± 32	313 ± 49
ロラタジン	127 ± 23	334 ± 52
デスロラタジン	23 ± 3	35 ± 11

値は 2～5 回の実験の平均値 ± 標準偏差を示す。

［4.2.1.1.1 Table 1 を引用］

2.6.2.2.1.2　H_1 受容体結合様式の検討（試験番号 FAR-AP/324/[redacted]、資料番号 4.2.1.1.2、評価資料）

モルモット小脳膜画分を用いて H_1 受容体への[^{3}H]-メピラミン結合に対するルパタジンの結合阻害様式を検討した。

試験には雌性 Dunkin-Hartley モルモットの小脳より調製した膜画分を用いた。飽和結合試験では、膜画分にルパタジン存在下（0.2 μM）及び非存在下で各種濃度の[^{3}H]-メピラミン（0.1～20 nM）を添加して 25℃で 30 分間反応させた。結合の可逆性を検討する試験では、膜画分にルパタジンを添加して 25℃で 15 分間反応させた後、遠心して再調製した膜画分に 1～20 nM の[^{3}H]-メピラミンを添加して 25℃で 30 及び 60 分間反応させた。結合試験では、膜画分に各種濃度のルパタジン存在下及び非存在下で 1 nM の[^{3}H]-メピラミンを添加して 25℃で反応させた。解離試験では、膜画分に 1 nM の[^{3}H]-メピラミンを添加して 25℃で 15 分間反応させた後、20 μM のルパタジンを添加した。いずれも反応液をガラス繊維フィルターでろ過し、フィルター上に残った放射能を LSC で測定した。

飽和結合曲線から B_{max} 及び K_D を算出した。また、結合試験では B_{eq} 及び K_{obs} を求め、解離試験では K_{-1} 及び $t_{1/2}$ を求めた。

[^{3}H]-メピラミンの H_1 受容体に対する飽和結合曲線から、ルパタジン存在下では K_D の増加が認められたが、B_{max} に変化は認められなかった（表 2.6.2.2-2 参照）。この結果から、ルパタジンのヒスタミン受容体への結合は[^{3}H]-メピラミンと競合的であった。一方、膜画分をルパタジンで前処理した場合では K_D に変化はなかったが、B_{max} の減少が認められた（表 2.6.2.2-3 参照）。この結果は、ルパタジンと H_1 受容体との結合が不可逆的又は偽不可逆的拮抗作用であることを示した。そこで、拮抗作用の回復性について検討するため、膜標本をルパタジンと反応させて洗浄した後に飽和結合試験を実施した。その結果、拮抗作用の回復は認められなかった（表 2.6.2.2-4 参照）。しかしながら、この結果では不可逆的及び偽不可逆的拮抗作用か回復の遅い可逆的拮抗作用かの区別はつかないため、[^{3}H]-メピラミンとの反応時間を延長した。その結果、30 又は 60 分の反応時間による差は認められず（表 2.6.2.2-5）、ルパタジンの H_1 受容体との結合は不可逆的拮抗作用と思われたが、それを結論付けるためにはルパタジン自体をラベル化する必要があるため断定できなかった。ルパタジン前処理における[^{3}H]-メピラミン結合の B_{max} の減少が放射リガンドの受容体への結合の平衡状態に対する作用によるものかを検討するため結合試験を行った。膜画分に対して[^{3}H]-メピラミンとルパタジンを同時に種々の時間反応させた結果、ルパタジン存在下では B_{eq} の減少が認められたが、K_{obs} に変化は認められなかった（表 2.6.2.2-6 参照）。定常状態に到達する時間はルパタジン存在下及び非存在下共に 15 分であった。また、ルパタジンの受容体への結合がアロステリック部位への結合か否かを検討するために、受容体からの[^{3}H]-メピラミンの解離に及ぼすルパタジンの作用について試験した。膜画分を[^{3}H]-メピラミンで平衡化し、ルパタジン存在下及び非存在下で過剰量のメピラミンを加えて放射リガンドを解離させた。その結果、K_{-1} に有意な差は認められなかったため、ルパタジンと受容体との結合はアロステリックな相互作用ではなかった（表 2.6.2.2-7 参照）。

これらの結果から、ルパタジンと H_1 受容体との結合は不可逆的又は偽不可逆的であることが示唆された。

表 2.6.2.2-2　H_1 受容体における[^{3}H]-メピラミン結合パラメーターに対するルパタジンの作用

ルパタジン濃度（μM）	結合パラメーター	
	B_{max}（pmol）	K_D（nM）
0	0.039 ± 0.007	0.77 ± 0.19
0.2	0.048 ± 0.005	9.88 ± 1.90

値は 2 回の実験の平均値 ± 標準誤差を示す。

［4.2.1.1.2 Fig. 1 を引用］

表 2.6.2.2-3 H_1受容体における[^{3}H]-メピラミン結合パラメーターに対する作用
- ルパタジン前処理の影響 -

ルパタジン濃度（μM）	結合パラメーター	
	B_{max}（pmol）	K_D（nM）
0	0.0450 ± 0.002	0.48 ± 0.13
0.1	0.0105 ± 0.001	0.54 ± 0.22

値は 2 回の実験の平均値 ± 標準誤差を示す。

［4.2.1.1.2 Fig. 2 を引用］

表 2.6.2.2-4 H_1受容体における[^{3}H]-メピラミン結合阻害の回復性

ルパタジン濃度（μM）	結合パラメーター	
	B_{max}（pmol）	K_D（nM）
0	0.054 ± 0.004	2.77 ± 2.10
0.05	0.038 ± 0.002	1.52 ± 0.87

値は 2 回の実験の平均値 ± 標準誤差を示す。

［4.2.1.1.2 Fig. 3 を引用］

表 2.6.2.2-5 H_1受容体における[^{3}H]-メピラミン結合阻害の可逆性

反応時間（分）	ルパタジン濃度（μM）	結合パラメーター	
		B_{max}（pmol）	K_D（nM）
30	0	0.070	5.7
	0.4	0.017	3.9
60	0	0.045	1.4
	0.4	0.016	3.5

［4.2.1.1.2 Fig. 4 を引用］

表 2.6.2.2-6 H_1受容体に対するルパタジンの結合定数

ルパタジン濃度（μM）	結合定数	
	B_{eq}（pmol）	K_{obs}（min^{-1}）
0	0.043 ± 0.002	0.25 ± 0.060
0.05	0.023 ± 0.003	0.26 ± 0.080

値は 3 回の実験の平均値 ± 標準誤差を示す。

［4.2.1.1.2 Fig. 5 を引用］

表 2.6.2.2-7　H_1 受容体に対するルパタジンの解離定数

ルパタジン濃度（μM）	解離定数	
	K_{-1}（min^{-1}）	$t_{1/2}$（min）
0	0.097 ± 0.0001	7.11 ± 0.01
20	0.101 ± 0.0005	6.80 ± 0.05

値は 2 回の実験の平均値 ± 標準誤差を示す。

[4.2.1.1.2 Fig. 6 を引用]

2.6.2.2.1.3　モルモット摘出回腸のヒスタミン収縮に対する作用（試験番号 FAR-AP/355/[redacted]、資料番号 4.2.1.1.3、評価資料）

ルパタジンの抗ヒスタミン作用をモルモット摘出回腸標本のヒスタミン誘発収縮に対する抑制を指標に検討した。

雌雄 Dunkin-Hartley モルモットの回腸を摘出し、Tyrode 液（95%O_2 - 5%CO_2）中に懸垂した。0.5 μM のヒスタミンを添加した後、5×10^{-9}～10^{-7} M のルパタジンを累積的に添加し、IC_{50} を求めた。

ルパタジンの IC_{50} は 44 nM であり、ヒスタミン収縮抑制作用はミゾラスチンと同程度でありフェキソフェナジンよりも強かった（表 2.6.2.2-8 参照）。

表 2.6.2.2-8　モルモット摘出回腸標本のヒスタミン収縮に対する拮抗作用

被験物質	IC_{50}（nM）	
	平均値	95%信頼区間
ルパタジン	44	36～55
ミゾラスチン	27	13～60
フェキソフェナジン	210	144～306

n = 1～9

[4.2.1.1.3 Table 1 を改変]

2.6.2.2.1.4　モルモット小脳及び肺における H_1 受容体占有率（試験番号 FAR-AP/326/[redacted]、資料番号 4.2.1.1.4、評価資料）

ルパタジンの脳血液関門通過性を検討するために、モルモットにルパタジンを経口投与し、小脳及び肺の H_1 受容体へのルパタジンの結合量を測定した。

雌性 Dunkin-Hartley モルモットにルパタジンを 0.04、0.08、0.156、0.312、0.625、1.25、2.5 及び 5 mg/kg の用量で経口投与した。投与後 1、2、4、12、24 及び 48 時間に小脳及び肺を摘出し、PBS でホモジナイズした後、270 rpm で 2 分間遠心して上清を除き、さらに 60000 rpm で 10 分間遠心した。沈殿物を PBS に懸濁し膜標本とした。膜標本に[^{3}H]-メピラミン（1.2 nM）を添加して 25℃で 30 分間反応させた後、膜標本をガラス繊維フィルターでろ過し、フィルター上に残存する放射能を LSC で測定した。非特異的メピラミン結合量はプロメタジン（2 μM）存在下で反応さ

せて測定した。対照群でのメピラミン結合量に対するルパタジン投与群でのメピラミン結合量の割合からヒスタミン受容体占有率（%）を求めた。

ルパタジンは小脳及び肺 H_1 受容体に用量依存的に取り込まれた。占有率は、肺において 0.156 mg/kg で約 70%、0.312 mg/kg で 80～90%であったが、小脳においては 0.156 mg/kg で取り込みは認められず、0.625 mg/kg では約 25%であった（図 2.6.2.2-1 参照）。肺 H_1 受容体へのルパタジンの取り込みは投与後 2 時間（0.156 mg/kg）及び 4 時間（0.625 mg/kg）で最大となり、その後徐々に減少し、占有率は投与後 24 時間で約 40%であった（図 2.6.2.2-2 参照）。投与後 2 時間でのルパタジンの小脳 H_1 受容体占有率はロラタジンと同程度であった。ヒドロキシジンにおける小脳 H_1 受容体占有率はルパタジンと比較して有意に高く、肺 H_1 受容体占有率は低かった（表 2.6.2.2-9 参照）。

以上の結果、ルパタジンは経口投与後、肺（末梢性）H_1 受容体に速やかに結合し、その占有率は 70～90%であったが、小脳（中枢性）H_1 受容体に対してほとんど結合は認められず、ルパタジンはロラタジンと同様に脳への移行が少ないことが示された。

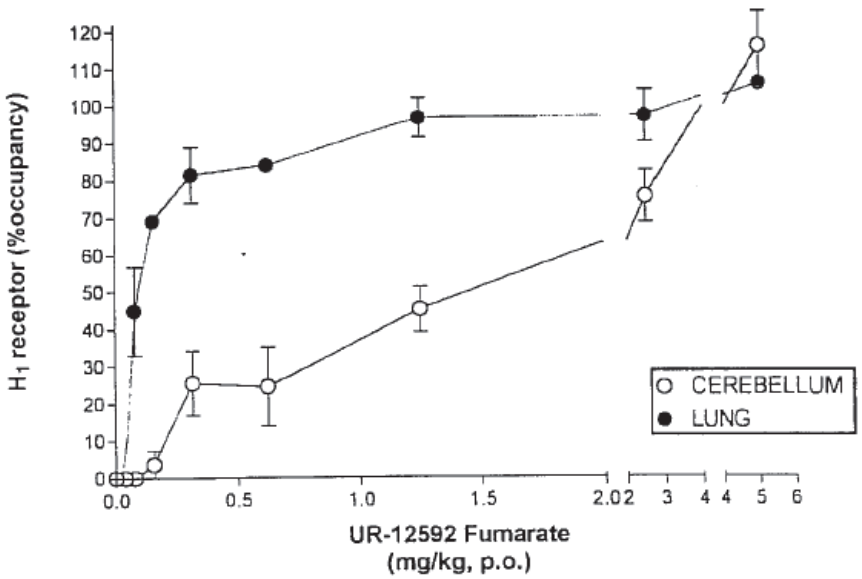


図 2.6.2.2-1　モルモット小脳及び肺 H_1 受容体に対するルパタジンの占有率（用量相関）

UR-12592：ルパタジン

横軸はルパタジン投与量、縦軸は H_1 受容体占有率を示す。

図中のプロットは平均値 ± 標準誤差（n = 4～5）を示す。

[4.2.1.1.4 Fig. 1 を引用]

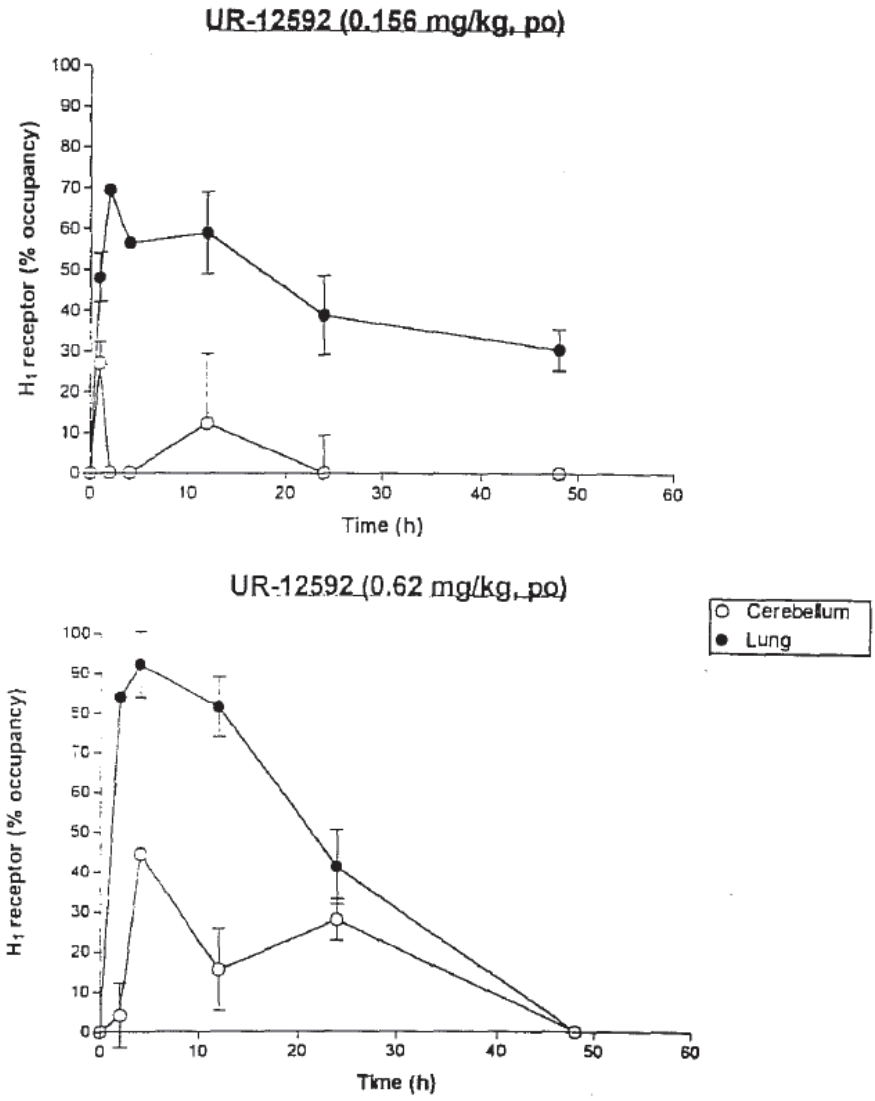


図 2.6.2.2-2 モルモット小脳及び肺 H_1 受容体に対するルパタジンの占有率（時間経過）

UR-12592：ルパタジン

横軸はルパタジン投与後の時間、縦軸は H_1 受容体占有率を示す。

図中のプロットは平均値 ± 標準誤差（n = 5～8）を示す。

[4.2.1.1.4 Fig. 2 を引用]

表 2.6.2.2-9　モルモット小脳及び肺 H_1 受容体に対するルパタジンの占有率（他剤との比較）

被験物質	投与量（mg/kg）	H_1 受容体占有率（%）	
		小脳	肺
ルパタジン	0.156	-12.5 ± 13.42	59.8 ± 4.72
	0.625	23.6 ± 7.07	83.9 ± 2.67
ロラタジン	0.156	-5.4 ± 5.33	63.0 ± 5.44
	0.625	4.5 ± 11.45	89.9 ± 2.46
ヒドロキシジン	0.156	57.4 ± 5.53***	31.0 ± 4.81*
	0.625	63.9 ± 2.35***	75.7 ± 4.14

値は平均値 ± 標準誤差（n = 4～17）を示す。

*p＜0.05, ***p＜0.0001（ルパタジン投与群との比較、Bonferroni test）

［4.2.1.1.4 Table 4 及び 5 を改変］

2.6.2.2.2　*In vitro* PAF 拮抗作用

2.6.2.2.2.1　PAF 受容体結合試験（試験番号 FAR-AP/307[redacted]、資料番号 4.2.1.1.5、評価資料）

ウサギ血小板、モルモットマクロファージ及びモルモット肺膜標本を用いて PAF 受容体への[^{3}H]-WEB-2086 結合に対するルパタジンの阻害活性を測定した。

雄性 NZW ウサギより採取した血液を 150 × g で 15 分間遠心し、上清（多血小板血漿）を 1000 × g で 15 分間遠心して得られた沈殿物を Tris 緩衝液に懸濁した後、凍結融解を 3 回繰り返し 100000 × g で 30 分間遠心し、沈殿物を HEPES 緩衝液に懸濁して血小板膜標本とした。

雌性 Dunkin-Hartley モルモットの腹腔内に 10%カゼインナトリウムを投与して 24 時間後に屠殺し、PBS を腹腔内投与して腹部をマッサージした後、腹水を採取した。腹水を 2000 × g で 15 分間遠心し、沈殿物を PBS に再懸濁した。細胞懸濁液を Histopaque 1077 上に静かに注ぎ 400 × g で 45 分間遠心した。Histopaque 1077 と PBS の中間層を採取し、PBS で 2 倍希釈した後に 2000 × g で 15 分間遠心した。混入している赤血球は低張生理食塩液中で反応させることで除いた。生理食塩液で等張にした後、凍結融解を 3 回繰り返し、溶解した細胞を 27000 × g で 30 分間遠心して得られた沈殿物をマクロファージ膜標本とした。

モルモットより肺を摘出し、HEPES 緩衝液中でホモジネートした後、800 × g で 10 分間遠心した。上清を 40000 × g で 20 分間遠心し、沈殿物を HEPES 緩衝液に再懸濁した後、再度同様の条件で遠心した。沈殿物をグルコース及び BSA を添加した HEPES 緩衝液に懸濁し肺膜標本とした。

[^{3}H]-WEB-2086（20 nM）を含む膜標本に各種濃度の被験物質を加えて 25℃で 90 分間反応させた。冷却した HEPES 緩衝液を加えて反応を停止させ、ガラス繊維フィルターを用いてろ過し、フィルター上に残存する放射能を LSC で測定した。非特異的[^{3}H]-WEB-2086 結合は C_{18}-PAF（10 μM）存在下で測定した。

結果を表 2.6.2.2-10 に示した。血小板 PAF 受容体に対する親和性の強さは BB-882、SR-27417、WEB-2086、SCH-37370、BN-521021、ルパタジン及びロラタジンの順であった。マクロファージ及び肺での Ki^{app} は血小板での値と比較して高値を示した。これらの膜標本での Ki^{app} の差は、測

定した膜標本のタンパク質量（血小板：0.6 mg/mL、肺：2 mg/mL、マクロファージ：1 mg/mL）の差による影響が一因として考えられた。

表 2.6.2.2-10　ウサギ血小板、モルモットマクロファージ及びモルモット肺膜標本を用いた PAF 結合試験

被験物質	Ki^{app}（nM）		
	血小板	マクロファージ	肺
ルパタジン	550.67 ± 21.36	2123.33 ± 433.35	7200 ± 3915.35
ロラタジン	2836.33 ± 175.48	－	28000 ± 12000
WEB-2086	13.07 ± 3.73	17.37 ± 4.08	22.5 ± 4.80
BB-882	0.07 ± 0.022	0.49 ± 0.09	0.19 ± 0.03
BN-52021	221.7 ± 45.68	－	2300 ± 152.75
SR-27417	3.80 ± 1.45	－	9.67 ± 2.65
SCH-37370	21.87 ± 0.88	－	219.67 ± 56.29

－：試験せず

値は 2～3 回の実験（8 濃度）の平均値 ± 標準誤差を示す。

［4.2.1.1.5 Table 1 を引用］

2.6.2.2.2.2　PAF 受容体結合様式の検討（試験番号 FAR-AP/319[redacted]、資料番号 4.2.1.1.6、評価資料）

ウサギ血小板を用いて PAF 受容体に対するルパタジンの結合様式を検討した。

雄性 NZW ウサギより血液を採取し、150 × g で 15 分間遠心後に上清（多血小板血漿）を 1000 × g で 15 分間遠心した。沈殿物をエチレンジアミン四酢酸（EDTA）含有 Tris 緩衝液で洗浄し、凍結融解を 3 回繰り返した後、100000 × g で 30 分間遠心後に沈殿物を HEPES 緩衝液に懸濁して血小板膜標本とした。飽和結合試験では、血小板膜標本にルパタジン存在下（0.2 μM）及び非存在下で[^{3}H]-WEB-2086（1～200 nM）を加えて 25℃で 30 分間反応させた。結合の可逆性を検討した試験では、血小板膜標本にルパタジンを添加し、25℃で 15 分間反応させた後、遠心して再調製した血小板膜標本に 1～200 nM の[^{3}H]-WEB-2086 を添加した。結合試験では、血小板膜標本に[^{3}H]-WEB-2086（20 nM）を加え、ルパタジン存在下（0.1 及び 0.2 μM）及び非存在下 25℃で種々の時間反応させた。解離試験では、血小板膜標本に 20 nM の[^{3}H]-WEB-2086 を添加し、25℃で 15 分間反応させた後、100 μM のルパタジンを添加した。反応液をガラス繊維フィルターでろ過し、フィルター上に残存する放射能を LSC で測定した。非特異的[^{3}H]-WEB-2086 結合は C_{18}-PAF（10 μM）存在下で測定した。

飽和結合曲線から B_{max} 及び K_D を算出した。また、結合試験では B_{eq} 及び K_{obs} を求め、解離試験では K_1 及び $t_{1/2}$ を求めた。

ウサギ血小板膜 PAF 受容体に対する[^{3}H]-WEB-2086 結合の飽和曲線からルパタジン存在下で B_{max} の減少が認められたが、K_D に影響は認められなかった（表 2.6.2.2-11 参照）。阻害の時間依存性を検討するため、血小板膜標本にルパタジンを前処理後、ルパタジン存在下及び非存在下で

[^{3}H]-WEB-2086 結合試験を行った結果、ルパタジン前処理の有無により B_{max} 及び K_D に差は認められなかった（表 2.6.2.2-12 参照）。これらの結果から、ルパタジンの PAF 受容体結合は時間非依存的であると考えられた。次いで、PAF 受容体との結合の可逆性について検討した。ルパタジンを前処理した血小板膜標本を洗浄した後、[^{3}H]-WEB-2086 結合の飽和曲線を求めた結果、ルパタジン存在下及び非存在下で[^{3}H]-WEB-2086 結合パラメーターに影響は認められなかった（表 2.6.2.2-13 参照）。これらの結果から、ルパタジンと PAF 受容体との結合は非可逆的あるいは偽非可逆的結合ではないと考えられた。

ルパタジン存在下での[^{3}H]-WEB-2086 結合の B_{max} 減少が[^{3}H]-WEB-2086 結合の平衡定常状態での作用か否かを検討するために、[^{3}H]-WEB-2086 とルパタジンを種々の時間反応させて結合試験を実施した結果、ルパタジン存在下では B_{eq} の減少が認められたが、K_{obs} に影響は認められなかった（表 2.6.2.2-14 参照）。受容体のアロステリック部位に対するルパタジンの結合の可能性を検討するために、PAF 受容体からの[^{3}H]-WEB-2086 の解離試験を行った結果、K_{-1} に有意な差は認められなかった（表 2.6.2.2-15）ことから、ルパタジンと PAF 受容体とはアロステリックの結合ではなかった。

これらの結果から、ルパタジンと PAF 受容体との結合は可逆的かつ[^{3}H]-WEB-2086 と非競合的であると考えられた。

表 2.6.2.2-11　PAF 受容体における[^{3}H]-WEB-2086 結合パラメーターに対するルパタジンの作用

ルパタジン濃度（μM）	結合パラメーター	
	B_{max}（pmol）	K_D（nM）
0	0.159 ± 0.018	9.5 ± 4.4
0.2	0.092 ± 0.010	15.3 ± 5.2

結果は 3 回の実験の平均値 ± 標準誤差を示す。

［4.2.1.1.6 Fig. 1 を引用］

表 2.6.2.2-12　PAF 受容体における[^{3}H]-WEB-2086 結合パラメーターに対する作用
- ルパタジン前処理の影響 -

ルパタジン濃度（μM）	結合パラメーター	
	B_{max}（pmol）	K_D（nM）
0	0.179 ± 0.021	7.05 ± 0.35
0.2	0.073 ± 0.046	17.7 ± 8.8

結果は 2 回の実験の平均値 ± 標準誤差を示す。

［4.2.1.1.6 Fig. 2 を引用］

表 2.6.2.2-13　PAF 受容体における[^{3}H]-WEB-2086 結合阻害の可逆性

ルパタジン濃度（μM）	結合パラメーター	
	B_{max}（pmol）	K_D（nM）
0	0.139 ± 0.032	6.3 ± 2.1
1	0.139 ± 0.010	10.0 ± 2.2
2	0.140 ± 0.011	12.8 ± 2.4

結果は 2 回の実験の平均値 ± 標準誤差を示す。

[4.2.1.1.6 Fig. 3 を引用]

表 2.6.2.2-14　PAF 受容体における[^{3}H]-WEB-2086 の結合定数

ルパタジン濃度（μM）	結合定数	
	B_{eq}（pmol）	K_{obs}（min^{-1}）
0	0.117 ± 0.0150	0.62 ± 0.11
0.1	0.079 ± 0.0040	0.57 ± 0.17
0.2	0.078 ± 0.0001	0.47 ± 0.13

結果は 3 回の実験の平均値 ± 標準誤差を示す。

[4.2.1.1.6 Fig. 4 を引用]

表 2.6.2.2-15　PAF 受容体における[^{3}H]-WEB-2086 の解離定数

ルパタジン濃度（μM）	解離定数	
	K_{-1}（min^{-1}）	$t_{1/2}$（min）
0	0.52 ± 0.30	1.97 ± 1.13
100	0.67 ± 0.16	1.07 ± 0.25

結果は 2 回の実験の平均値 ± 標準誤差を示す。

[4.2.1.1.6 Fig. 5 を引用]

2.6.2.2.2.3　血小板凝集阻害作用

（1）　ウサギ多血小板血漿における PAF、ADP 及びアラキドン酸誘発血小板凝集阻害作用（試験番号 FAR-AP/301/[redacted]、資料番号 4.2.1.1.7、評価資料）

ルパタジンの PAF 受容体拮抗作用の選択性を検討するために、PAF、ADP 及びアラキドン酸誘発血小板凝集阻害試験を実施した。

雄性 NZW ウサギより血液を採取し、250 × g で 10 分間遠心して多血小板血漿を調製した。多血小板血漿に C_{18}-PAF（1.5×10^{-8} M）、ADP（5×10^{-6} M）又はアラキドン酸（1×10^{-3} M）を添加し、ルパタジン存在下及び非存在下で血小板凝集計を用いて血小板凝集能を測定した。

ルパタジンは濃度依存的に PAF 誘発血小板凝集を阻害し、IC_{50} は 2.9 μM であった。一方、アラキドン酸及び ADP 誘発血小板凝集に対する IC_{50} は 200 μM 以上であり、血小板凝集阻害作用は認められなかった（表 2.6.2.2-16 参照）。

表 2.6.2.2-16　ウサギ多血小板血漿における PAF、ADP 及びアラキドン酸誘発血小板凝集阻害作用

被験物質	IC_{50}（μM）（95%信頼区間）		
	PAF	ADP	アラキドン酸
ルパタジン	2.9（2.2～3.8）	＞200	＞200
WEB-2086	0.071（0.053～0.095）	＞200	＞200
インドメタシン	－	－	2.2（1.2～4.1）
ジピリダモール	－	21（8～54）	－

－：試験せず

値は平均値（95%信頼区間）を示す。

［4.2.1.1.7 Table 1 及び 3 を改変］

（2）　イヌ全血における PAF 誘発血小板凝集阻害作用（試験番号 FAR-AP/303/[redacted]、資料番号 4.2.1.1.8、評価資料）

雄性ビーグル犬より血液を採取し、生理食塩液で 2 倍に希釈した。希釈血液に C_{18}-PAF（7.5×10^{-9} M）を添加し、ルパタジン存在下及び非存在下で血小板凝集計を用いて血小板凝集能を測定した。

ルパタジンは PAF 誘発血小板凝集を阻害し、その IC_{50} は 0.29 μM であった（表 2.6.2.2-17 参照）。

表 2.6.2.2-17　イヌ全血における PAF 誘発血小板凝集に対する阻害作用

被験物質	IC_{50}（μM）	
	平均値	95%信頼区間
ルパタジン	0.29	0.16～0.51
WEB-2086	0.013	0.012～0.016
CV-6209	0.0049	0.0038～0.0063

［4.2.1.1.8 Table 1 を引用］

（3）　ウサギ洗浄血小板における PAF 誘発血小板凝集阻害作用（試験番号 FAR-AP/302/[redacted]、資料番号 4.2.1.1.9、評価資料）

雄性 NZW ウサギより血液を採取し、250 × g で 10 分間遠心して多血小板血漿を調製した。多血小板血漿に C_{18}-PAF（5×10^{-10} M）を添加し、ルパタジン存在下及び非存在下での血小板凝集を血小板凝集計で測定した。

ルパタジンはウサギ洗浄血小板における PAF 誘発血小板凝集を濃度依存的に阻害し、IC_{50} は 0.20 μM であった（表 2.6.2.2-18 参照）。

表 2.6.2.2-18　ウサギ洗浄血小板における PAF 誘発血小板凝集に対する阻害作用

被験物質	IC_{50}（μM）

被験物質	IC_{50}（μM）	
	平均値	95%信頼区間
ルパタジン	0.20	0.17～0.24
WEB-2086	0.017	0.014～0.021

［4.2.1.1.9 Table 1 を改変］

2.6.2.2.3　*In vitro* 抗アレルギー作用

2.6.2.2.3.1　ラット肥満細胞からのヒスタミン遊離抑制作用（試験番号 FAR-AP/333/[redacted]、資料番号 4.2.1.1.10、評価資料）

ルパタジンの抗アレルギー作用を確認するため、ラット肥満細胞からの compound 48/80 及び A23187 刺激によるヒスタミン遊離に対する抑制作用を検討した。

雄性 SD ラットの腹腔内に 0.1%ゼラチン及び 0.01%ヘパリン含有 Tyrode 液を投与し、腹部を軽くマッサージした後、開腹して腹水を採取した。腹水を 700 × g で 10 分間遠心し、沈殿物を肥満細胞数として 5×10^5 /mL となるように Tyrode 液中に懸濁した。細胞の生存性を確認するため、肥満細胞を被験物質とともに 37℃で 15 分間反応させ、トリパンブルー色素排除法で生細胞数を計数した。肥満細胞懸濁液に被験物質並びに compound 48/80 又は A23187 を添加し、37℃で 10 分間反応させた。肥満細胞懸濁液を 300 × g で 15 分間遠心し、上清中のヒスタミン量を蛍光分光光度計で測定した。

ヒスタミン遊離剤として A23187 を用いた試験では、ルパタジンは 10 μM の濃度まで濃度依存的にヒスタミン遊離を抑制したが、それ以上の濃度ではヒスタミン遊離抑制率が低下した。これは、高濃度のルパタジンでは生細胞数が減少するためと考えられた。10 μM 濃度のルパタジン、ロラタジン、ケトチフェン及び 2 mM 濃度の DSCG でのヒスタミン遊離抑制率はそれぞれ 55.5、67.5、39.6 及び 39.2%であった（表 2.6.2.2-19 参照）。

ヒスタミン遊離剤として compound 48/80 を用いた試験では、10 μM 濃度のルパタジン、ロラタジン、ケトチフェン及び 2 mM 濃度の DSCG でのヒスタミン遊離抑制率はそれぞれ 18.0、4.9、14.9 及び 32.2%であった（表 2.6.2.2-20 参照）。

以上のことから、ルパタジンの抗アレルギー作用は単に H_1 受容体拮抗作用によるものだけではなく、肥満細胞からのヒスタミン遊離抑制も関与していることが考えられた。

表 2.6.2.2-19　A23187 によるヒスタミン遊離に対する抑制作用

被験物質濃度（μM）	ヒスタミン遊離抑制率（%）			
	ルパタジン	ロラタジン	ケトチフェン	DSCG
0.3	－	38.9	－	－
1.0	－	50.3	－	－
3	－	60.3	－	－
5	44.0	－	－	－
10	55.5	67.5	39.6	－
20	17.7	－	30.8	－
30	14.3	74.2	－	－
50	－	－	52.9	－
60	－	－	85.6	－
80	－	－	91.0	－
100	－	－	96.0	－
2000	－	－	－	39.2

－：試験せず

n = 2～5

［4.2.1.1.10 Table 2 を改変］

表 2.6.2.2-20　Compound 48/80 によるヒスタミン遊離に対する抑制作用

被験物質	濃度（μM）	ヒスタミン遊離抑制率（%）
ルパタジン	10	18.0
ロラタジン	10	4.9
ケトチフェン	10	14.9
DSCG	2000	32.2

n = 2～6

［4.2.1.1.10 Table 4 を改変］

2.6.2.2.3.2　ヒト好中球走化性反応に対する作用（試験番号 FAR-AP/351/[redacted]、資料番号 4.2.1.1.11、評価資料）

好中球は炎症部位に最初に発現する細胞であることから、PAF 及び LTB_4 により誘発される好中球の走化性反応に対するルパタジンの作用を検討した。

健康成人の血液より好中球画分を調製し、2.5 μM の calcein-AM で 30 分間標識した。標識細胞を 2.5%ウシ胎児血清（FCS）含有 RPMI 培地中に細胞数として 10×10^6 /mL となるように懸濁し、被験物質を添加して 37℃で 30 分間前処理した。その後、ポアサイズ 3.0 μm のポリカーボネート膜を装着した 24 ウェル培養プレートに標識細胞並びに PAF（10^{-8} M）又は LTB_4（10^{-8} M）を加え

て 37℃、5%CO_2 で 30 分間反応させた。反応後、励起波長 485 nm、発光波長 535 nm で蛍光強度を測定した。

PAF 誘発好中球走化性に対し、ルパタジンは 10^{-8}～3×10^{-5} M の濃度範囲で濃度依存的な抑制作用を示した（図 2.6.2.2-3 参照）。最大抑制作用は 3×10^{-5} M で認められ、抑制率は 107.3 ± 6.5%であり、IC_{50} は 2.9×10^{-6} M であった。10^{-5} M におけるルパタジンの抑制率は 85.9 ± 5.4%であり、同濃度でのロラタジン（43.3 ± 10.3%）、ミゾラスチン（24.2 ± 6.6%）及びフェキソフェナジン（12.0 ± 12.6%）よりも強い作用を示し、ミゾラスチン及びフェキソフェナジンと比較して統計学的に有意な差が認められた。また、セチリジンに抑制作用は認められなかった（図 2.6.2.2-4 参照）。

LTB_4 誘発好中球走化性に対して、ルパタジンの抑制作用は PAF 誘発走化性に対する抑制作用よりも弱く、濃度依存的な抑制作用は認められなかった。10^{-8} M 及び 10^{-7} M の低濃度での抑制率はそれぞれ 38.5 ± 11.1%及び 43.8 ± 14.3%であり、3×10^{-7}～10^{-5} M の範囲で抑制率はプラトーとなり、それぞれ 51.0 ± 9.0%及び 51.7 ± 15.6%であった（図 2.6.2.2-5 参照）。また、10^{-5} M におけるルパタジンの抑制率は同濃度でのロラタジン、セチリジン、ミゾラスチン及びフェキソフェナジンの抑制率と比較して統計学的に有意な差は認められなかった（図 2.6.2.2-6 参照）。

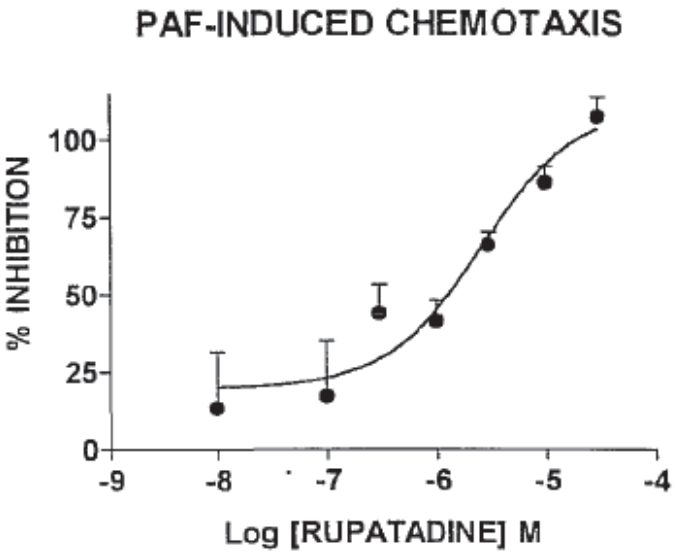


図 2.6.2.2-3　PAF 誘発好中球走化性に対するルパタジンの抑制作用

図中のプロットは平均値 ± 標準誤差（n = 6）を示す。

[4.2.1.1.11 Fig. 2 を引用]

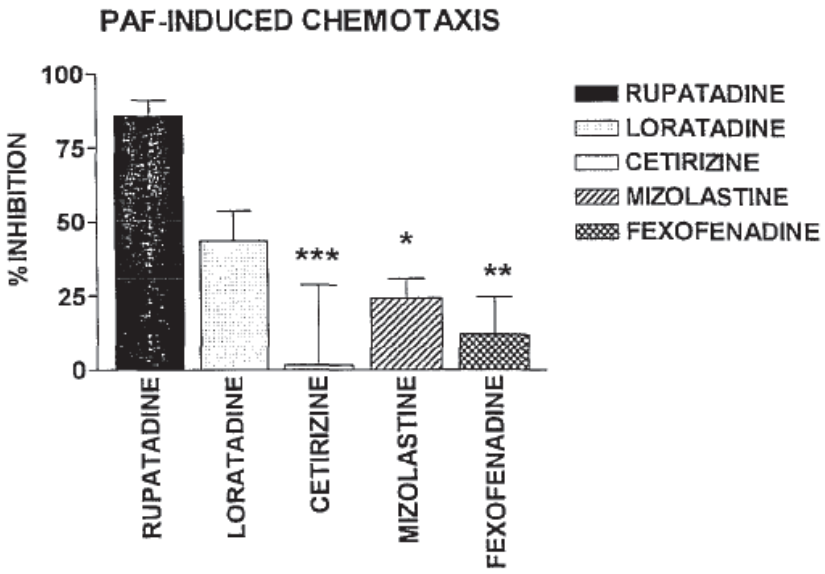


図 2.6.2.2-4 PAF 誘発好中球走化性に対する抑制作用

被験物質濃度 10^{-5} M での抑制率を示しており、図中のバーは標準誤差（n = 4～6）を示す。

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001（ルパタジン投与群との比較、Bonferroni Multiple Comparison test）

［4.2.1.1.11 Fig. 3 を引用］

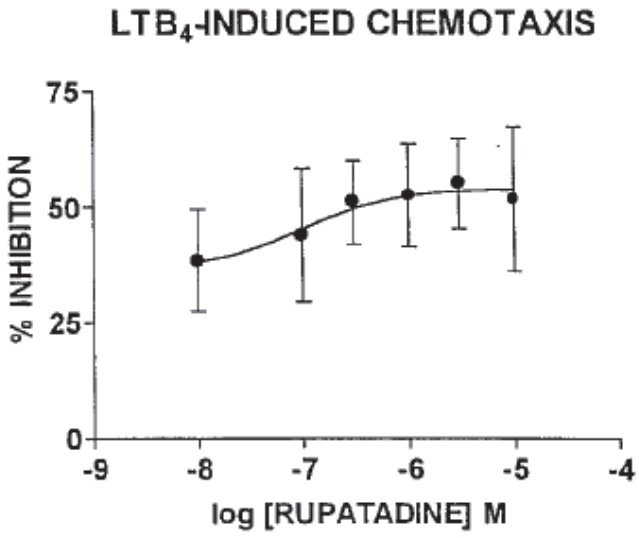


図 2.6.2.2-5 LTB_4 誘発好中球走化性に対するルパタジンの抑制作用

図中のプロットは平均値 ± 標準誤差（n = 4）を示す。

［4.2.1.1.11 Fig. 4 を引用］

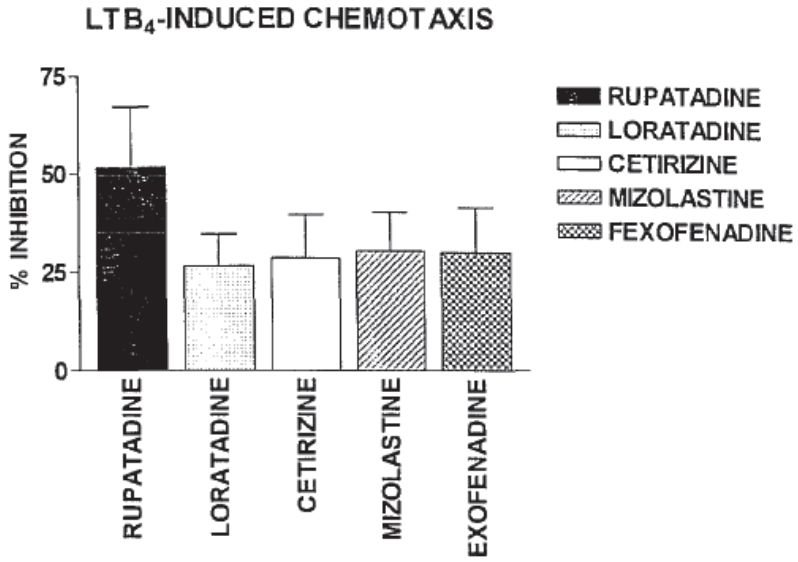


図 2.6.2.2-6 LTB_4 誘発好中球走化性に対する抑制作用

被験物質濃度 10^{-5} M での抑制率を示しており、図中のバーは標準誤差（n = 3～4）を示す。

［4.2.1.1.11 Fig. 5 を引用］

2.6.2.2.3.3 イヌ皮膚肥満細胞における脱顆粒抑制作用（試験番号 UFV/19.8/07[redacted]、資料番号 4.2.1.1.12、参考資料）

ルパタジンの抗アレルギー作用を確認するため、抗原刺激によるイヌ皮膚肥満細胞からのヒスタミン遊離に対する抑制作用を検討した。

雑種イヌ皮膚より調製した肥満細胞に回虫に対して感作されたイヌ血清を添加し、最少必須培地（MEM）中にて 37℃で 60 分間感作した。感作肥満細胞に種々の濃度の被験物質を添加し 10 分間前処理した後、回虫抽出物を添加して 37℃で 30 分間反応させて肥満細胞を脱顆粒させた。氷中で反応を停止させた後に遠心し、上清中のヒスタミン量を蛍光分光光度計で測定した。

肥満細胞からの抗原誘発ヒスタミン遊離に対して、ルパタジン及びロラタジンは濃度依存的な抑制作用を示した（図 2.6.2.2-7 参照）。10^{-4} M を除くすべての濃度で、ルパタジンはロラタジンと比較して統計学的に有意に強い抑制作用を示した。ルパタジン及びロラタジンの IC_{50} はそれぞれ 3×10^{-6} M 及び 1.9×10^{-5} M であり、ルパタジンはロラタジンと比較して約 6 倍強い作用を示した。また、PAF 拮抗薬である SR-27417A にヒスタミン遊離抑制作用は認められなかった。

これらの結果より、PAF 拮抗薬である SR-27417A では脱顆粒抑制作用が認められなかったことから、ルパタジンの肥満細胞脱顆粒抑制作用は PAF 拮抗作用に起因するものではなく、ルパタジンの抗アレルギー作用はヒスタミン及びPAF受容体拮抗作用に加えて肥満細胞の脱顆粒抑制作用が一部寄与しているものと考えられた。

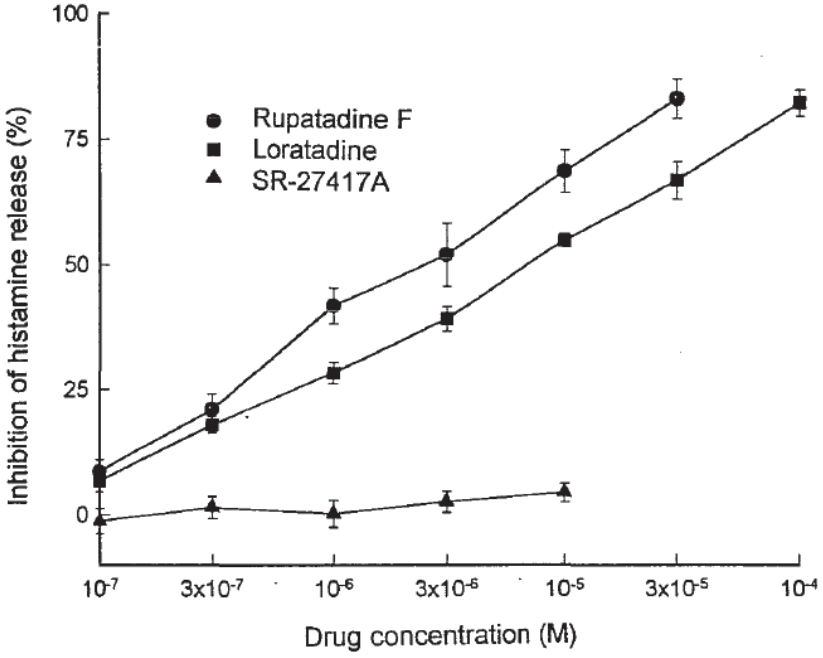


図 2.6.2.2-7　イヌ感作皮膚肥満細胞からの回虫抽出物抗原刺激による
ヒスタミン遊離に対する作用

図中のプロットは平均値±標準誤差（n = 6）を示す。

［4.2.1.1.12 Fig. 2 を引用］

2.6.2.2.3.4　イヌ皮膚肥満細胞からのヒスタミン遊離及びヒト肥満細胞株からの TNF-α 遊離抑制作用（試験番号 UFV/19.9/01[redacted]、資料番号 4.2.1.1.13、参考資料）

ルパタジンの抗アレルギー作用を確認するため、イヌ皮膚肥満細胞からの抗原刺激によるヒスタミン遊離及びヒト肥満細胞株 HMC-1 からの A23187 刺激による TNF-α 遊離に対する抑制作用を検討した。

イヌ皮膚より調製した肥満細胞を、IgE 含有イヌ血清を添加した添加イーグル最少必須培地（EMEM）中にて 37℃で 120 分間感作した。感作した肥満細胞に種々の濃度の被験物質を添加し、10 分間前処理した後、抗 IgE を添加して肥満細胞からのヒスタミン遊離を誘発した。氷中で反応を停止させた後に遠心し、上清中のヒスタミン量を蛍光分光光度計で測定した。

HMC-1 に 10^{-7}～3×10^{-5} M のルパタジン又はロラタジンを添加し 10 分間前処理した後、A23187 を 3×10^{-7} M 及び PMA を 50 ng/mL 加えて 3 時間反応させ、培養液中及び細胞中の TNF-α 量を酵素免疫測定法（ELISA 法）により測定した。

イヌ皮膚肥満細胞からの抗 IgE 刺激によるヒスタミン遊離に対する抑制作用を検討した結果、ルパタジン及びロラタジンは濃度依存的にヒスタミン遊離を抑制した（図 2.6.2.2-8 参照）。ルパタジン及びロラタジンにおいて評価した最高濃度（3×10^{-5} M）での抑制率は、それぞれ 71.1 ± 2.5% 及び 63.9 ± 2.1%であった。統計学的な有意差はないが、各試験濃度でのヒスタミン遊離抑制率はロラタジンと比較してルパタジンの方が高い傾向が認められた。ルパタジン及びロラタジンの IC_{50} はそれぞれ 6.1×10^{-6} M 及び 9.6×10^{-6} M であった。SR-27417A にヒスタミン遊離抑制作用は認められなかった。

HMC-1 からの A23187 及び PMA 刺激による TNF-α 遊離に対するルパタジン及びロラタジンの抑制作用を図 2.6.2.2-9 に示した。ルパタジン及びロラタジンは濃度依存的に TNF-α 遊離を抑制した。ルパタジン及びロラタジンにおいて試験した最高濃度（3×10^{-5} M）での抑制率は、それぞれ 92.5 ± 3.6%及び 82.3 ± 3.5%であった。各試験濃度でのルパタジンの TNF-α 遊離抑制率はロラタジンと比較して高い傾向が認められたが、統計学的に有意な差は認められなかった。ルパタジン及びロラタジンの IC_{50} はそれぞれ 6.8×10^{-6} M 及び 8.7×10^{-6} M であった。

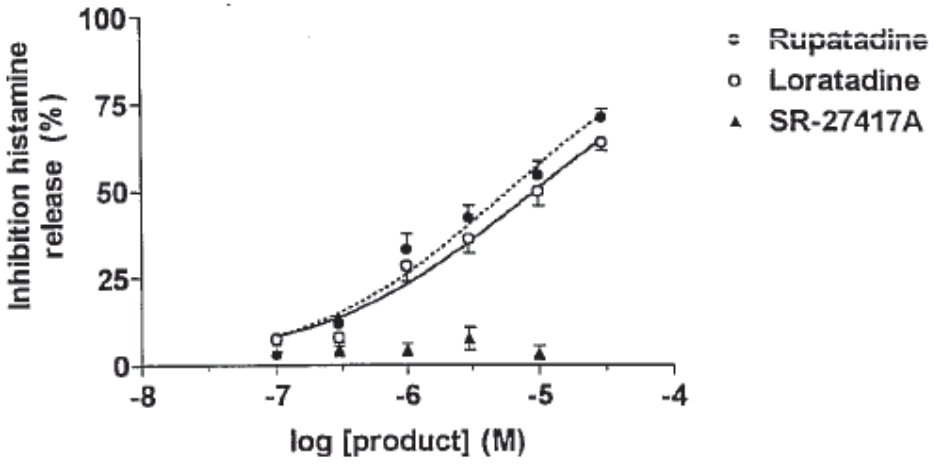


図 2.6.2.2-8 イヌ皮膚肥満細胞からの抗 IgE 刺激によるヒスタミン遊離に対する作用

図中のプロットは平均値 ± 標準誤差（n = 6）を示す。

[4.2.1.1.13 Fig. 1 を引用]

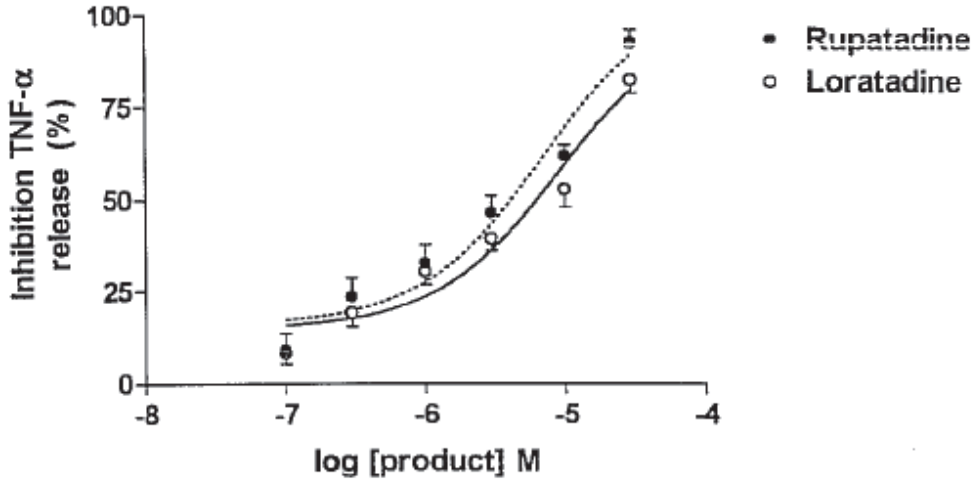


図 2.6.2.2-9 ヒト肥満細胞株 HMC-1 からの A23187 及び PMA 刺激による TNF-α 遊離に対する作用

図中のプロットは平均値 ± 標準誤差（n = 7）を示す。

[4.2.1.1.13 Fig. 4 を引用]

2.6.2.2.4　*In vivo* 抗ヒスタミン作用及び PAF 拮抗作用

2.6.2.2.4.1　ラットにおけるヒスタミン及び PAF 誘発足蹠浮腫に対する作用（試験番号 FAR-AP/344/[redacted]、資料番号 4.2.1.1.14、評価資料）

ルパタジンのヒスタミン及びPAF誘発ラット足蹠浮腫に対する抑制作用を抗ヒスタミン薬であるロラタジン、セチリジン及びエバスチン、並びに PAF 拮抗薬の WEB-2086、抗ヒスタミン作用及び抗 PAF 作用を有する SCH-37370 と比較検討した。

雄性 SD ラット（5 匹／群）に被験物質を経口投与し、投与後 1 時間にヒスタミン（300 μg/site）又は PAF（0.2 μg/site）を足蹠に注射し、浮腫を惹起した。ヒスタミン又は PAF 投与後 15、30、45、60 及び 90 分にプレチスモメーターを用いて足蹠の体積を測定した。

ルパタジンはヒスタミン及び PAF 誘発足蹠浮腫を抑制し、その ID_{30} はそれぞれ 1.7 mg/kg 及び 5.6 mg/kg であった。SCH-37370 及びエバスチンは 10 mg/kg の用量でヒスタミン及び PAF 誘発足蹠浮腫を抑制した。ロラタジンは 10 mg/kg の用量でヒスタミン誘発足蹠浮腫を抑制したが（69.6%）、PAF 誘発足蹠浮腫に対しては抑制作用を示さず、PAF アンタゴニストの WEB-2086 はヒスタミン誘発足蹠浮腫を抑制しなかった（表 2.6.2.2-21 参照）。

表 2.6.2.2-21　ヒスタミン及び PAF 誘発足蹠浮腫に対する作用

被験物質	投与量（mg/kg）	ヒスタミン			PAF		
		抑制率（%）	ID_{30}（mg/kg）		抑制率（%）	ID_{30}（mg/kg）	
			平均値	95%信頼区間		平均値	95%信頼区間
ルパタジン	0.1	6.5	1.7	0.7～4.2	NT	5.6	3.1～10.1
	0.2	19.8			NT		
	0.3	22.8			NT		
	1	25.5			15.5		
	3	23.8			16.4		
	5	34.9			27.6		
	10	32.8			36.6		
	20	54.4			40.0		
	30	60.0			56.4		
ロラタジン	10	69.6	－		0	－	
セチリジン	10	44.9	－		NT	－	
エバスチン	10	32.1	－		29.9	－	
SCH-37370	10	47.7	－		45.6	－	
WEB-2086	10	17.9	－		64.5	－	

－：算出できず

NT：測定せず

［4.2.1.1.14 Table 1 及び 2 を改変］

2.6.2.2.4.2 ラットにおけるヒスタミン及び PAF 誘発血管透過性に対する作用（試験番号 FAR-AP/312[redacted]、資料番号 4.2.1.1.15、評価資料）

いくつかの炎症性メディエーターにおいて血管透過性を亢進させることが知られていることから、ルパタジンのヒスタミン及び PAF 誘発血管透過性に対する作用を検討した。

雄性 SD ラット（4 匹／群）に被験物質を経口投与し、投与後 60 分にヒスタミン（166 μg/mL）又は C_{18}-PAF（0.25 μg/mL）を背部皮内に注射した 5 分後に 1%エバンスブルー溶液を静脈内投与した。ヒスタミン又は PAF 投与後にラット背部の色素漏出部の皮膚を切り取り、アセトン及び 0.5%硫酸ナトリウム溶液（7：3）混液に 24 時間浸漬した後、溶液の 620 nm における吸光度を測定した。

ルパタジンはヒスタミン及び PAF 誘発血管透過性を強く抑制し、その ID_{50} はそれぞれ 0.012 mg/kg 及び 0.53 mg/kg であった。ロラタジンのヒスタミン及び PAF 誘発血管透過性作用（ID_{50} はそれぞれ 1.38 mg/kg 及び 2.36 mg/kg）はルパタジンよりも弱かった（表 2.6.2.2-22 参照）。

表 2.6.2.2-22　ヒスタミン及び PAF 誘発血管透過性に対する作用

被験物質	投与量（mg/kg）	ヒスタミン			PAF		
		抑制率 ± 標準偏差（%）	ID_{50}（mg/kg）		抑制率 ± 標準偏差（%）	ID_{50}（mg/kg）	
			平均値	95%信頼区間		平均値	95%信頼区間
ルパタジン	0.001	29.9 ± 9.7	0.012	0.0041～0.037	13.6 ± 12.8	0.53	0.072～3.9
	0.003	54.1 ± 4.9			47.4 ± 1.6		
	0.01	45.7 ± 15.1			36.5 ± 15.3		
	0.03	57.2 ± 17.5			27.6 ± 1.1		
	0.1	52.9 ± 6.6			30.9 ± 1.9		
	0.3	61.4 ± 14.2			42.2 ± 11.5		
	1	80.9 ± 21.5			49.2 ± 10.5		
	3	82.8 ± 9.6			38.2 ± 22.9		
	5	91.9 ± 3.5			66.5 ± 19.2		
	10	92.8 ± 4.6			67.9 ± 20.8		
	20	94.6			92.6		
ロラタジン	1	45.5 ± 8.6	1.38	—	34.4 ± 5.2	2.36	—
	3	61.6 ± 3.7			55.6 ± 14.6		
	10	85.7 ± 5.6			74.5 ± 20.1		
セチリジン	10	87.1	—		29.7	—	
エバスチン	10	67.6	—		17.4	—	
SCH-37370	10	80.7 ± 16.0	—		49.9 ± 6.4	—	
WEB-2086	10	5.9	—		78.7	—	
UR-12670	1	68.9	—		82.3	—	

—：算出できず

［4.2.1.1.15 Table 1 及び 2 を改変］

2.6.2.2.4.3　モルモットにおけるヒスタミン及び PAF 誘発結膜炎に対する作用（試験番号 FAR-AP/334/[redacted]、FAR-AP/346/[redacted]、資料番号 4.2.1.1.16、4.2.1.1.17、評価資料）

ルパタジンのヒスタミン及びPAF誘発結膜炎に対する作用をロラタジン及びレボカバスチンと比較検討した。

雌性 Dunkin-Hartley モルモットに被験物質を経口投与又は点眼し、経口投与後 1 時間又は点眼後 15 分にヒスタミン溶液（20 mg/mL）又は PAF 溶液（0.5 mg/mL）20 µL を点眼した。ヒスタミン又は PAF 点眼後 5、15、30、60、90、120 及び 150 分に肉眼的観察を行い、結膜損傷の程度（うっ血、浮腫及び分泌物）についてスコア化した。

ヒスタミン誘発結膜炎に対して、ルパタジンは 1～10 mg/kg の経口投与においてヒスタミン誘発結膜炎を用量依存的に抑制した（図 2.6.2.2-10 参照）。ヒスタミン投与後 30 分におけるルパタジン及びロラタジンの ID_{50} はそれぞれ 1.36 mg/kg 及び 0.50 mg/kg であった（表 2.6.2.2-23 参照）。

また、ルパタジンは 0.001～0.01%の点眼投与において用量依存的に結膜損傷スコアを減少させた（図 2.6.2.2-11 参照）。ヒスタミン点眼後 30 分におけるルパタジン及びロラタジンの ID_{50} はそれぞれ 0.0016%及び 0.012%であり、ルパタジンはロラタジンと比較して強い作用を示した（表 2.6.2.2-23 参照）。

PAF 誘発結膜炎に対して、ルパタジンは 0.05～0.2%の点眼投与において対照群と比較して統計学的に有意な結膜炎抑制作用を示した（図 2.6.2.2-12 参照）。0.1%のルパタジン、ロラタジン及びレボカバスチンを点眼投与したときの PAF 点眼後 30 分での眼損傷スコアを表 2.6.2.2-24 に示した。ルパタジン投与群のトータルスコアは 4.2 であり、対照群と比較して統計学的に有意にトータルスコアを減少させた。

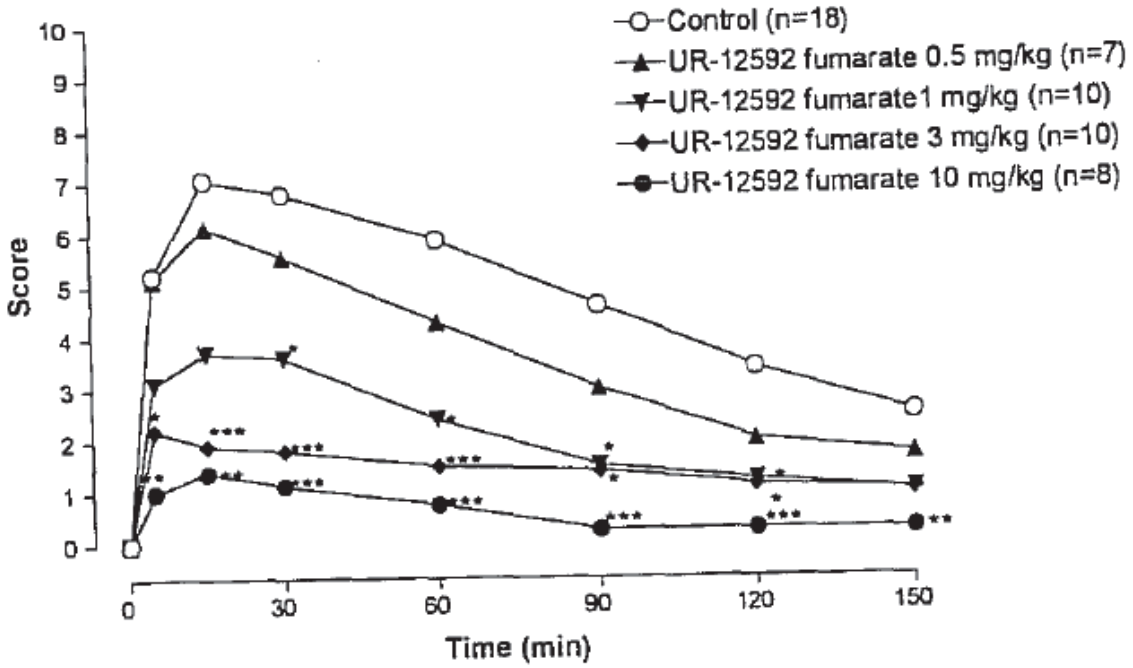


図 2.6.2.2-10　ヒスタミン誘発結膜炎に対するルパタジンの作用（経口投与）

UR-12592：ルパタジン

縦軸に結膜損傷スコア、横軸にはルパタジン経口投与後の時間を示す。

*p＜0.05, **p＜0.01, ***p＜0.001（対照群との比較、Kruskal-Wallis test）

［4.2.1.1.16 Fig. 7 を引用］

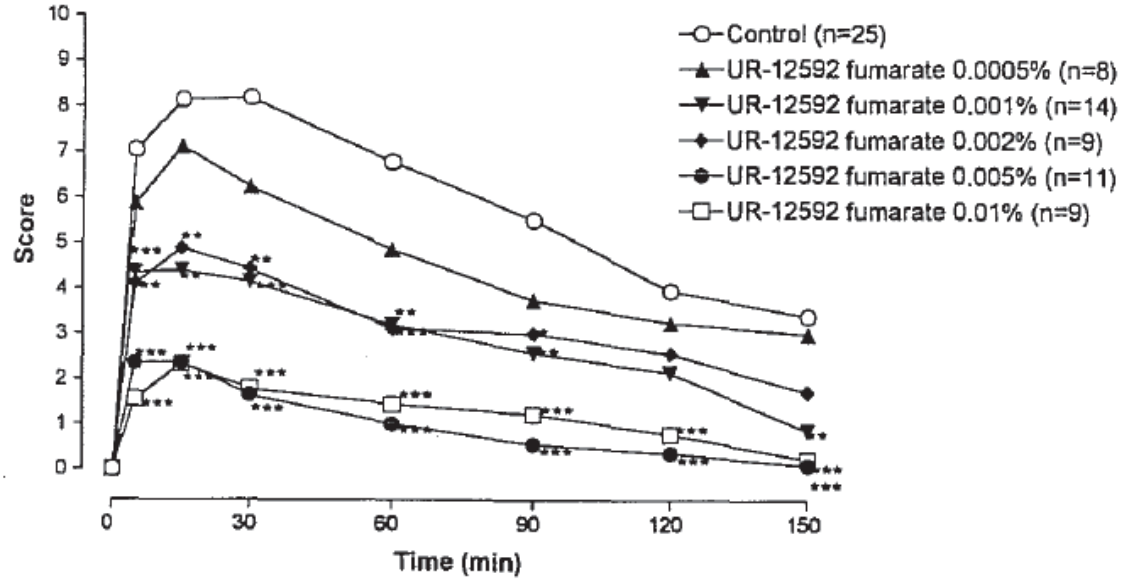


図 2.6.2.2-11　ヒスタミン誘発結膜炎に対するルパタジンの作用（点眼投与）

UR-12592：ルパタジン

縦軸に結膜損傷スコア、横軸にはルパタジン点眼後の時間を示す。

*p＜0.05, **p＜0.01, ***p＜0.001（対照群との比較、Kruskal-Wallis test）

［4.2.1.1.16 Fig. 4 を引用］

表 2.6.2.2-23　ヒスタミン誘発結膜炎に対する作用

被験物質	ID_{50}	
	経口（mg/kg）	点眼（%）
ルパタジン	1.36	0.0016
ロラタジン	0.50	0.012
レボカバスチン	＜0.1	＜0.001

n = 4～25

ヒスタミン点眼後 30 分での結果を示す。

［4.2.1.1.16 Table 7 及び 8 を改変］

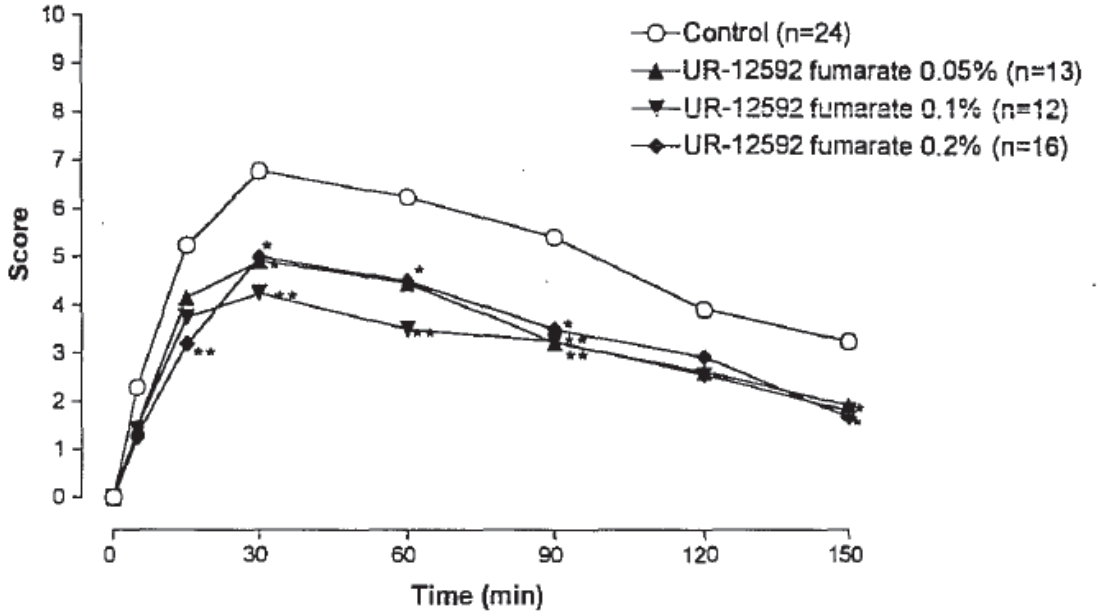


図 2.6.2.2-12　PAF 誘発結膜炎に対するルパタジンの作用

UR-12592：ルパタジン

縦軸に結膜損傷スコア、横軸にはルパタジン点眼後の時間を示す。

*p＜0.05, **p＜0.01（対照群との比較、Kruskal-Wallis test）

［4.2.1.1.17 Fig. 3 を引用］

表 2.6.2.2-24　PAF 誘発結膜炎に対する作用

被験物質	点眼投与後 30 分の結膜損傷トータルスコア
溶媒対照	6.4
ルパタジン（0.1%）	4.2*
ロラタジン（0.1%）	6.0
レボカバスチン（0.1%）	5.8

n = 4～24

*p＜0.05（対照群との比較、Kruskal-Wallis test）

［4.2.1.1.17 Table 4 を引用］

2.6.2.2.4.4　マウスにおける PAF 誘発致死に対する作用（試験番号 FAR-AP/310/[redacted]、資料番号 4.2.1.1.18、評価資料）

ルパタジンの PAF 拮抗作用を検討するために、マウスに PAF を静脈内投与したときの致死作用に対するルパタジンの抑制作用を検討した。

雄性 Swiss マウス（10 匹／群）に被験物質を経口又は静脈内投与し、経口投与では投与後 1 時間、静脈内投与では投与後 5 分に PAF（100 μg/kg）及びプロプラノロール（1 mg/kg）を静脈内投与した。PAF 投与後 1 時間での死亡動物数を記録した。

ルパタジンは経口及び静脈内投与においてマウスの PAF 誘発致死を抑制した。経口及び静脈内投与での ID_{50} はそれぞれ 2.98 mg/kg 及び 0.31 mg/kg であった。ロラタジンに PAF 誘発致死抑制作用は認められなかった（表 2.6.2.2-25 参照）。

表 2.6.2.2-25　マウスにおける PAF 誘発致死に対する作用

被験物質	経口投与			静脈内投与		
	投与量（mg/kg）	ID_{50}（mg/kg）		投与量（mg/kg）	ID_{50}（mg/kg）	
		平均値	95%信頼区間		平均値	95%信頼区間
ルパタジン	1～10	2.98	2.43～3.61	0.05～1.0	0.31	0.21～0.46
WEB-2086	0.3～1.5	0.96	0.32～2.87	0.03～0.3	0.084	0.041～0.167
SCH-37370	20～50	31	18～53	0.5～2.0	1.11	0.93～1.32
ロラタジン	30	＞30	－	3	＞3	－

－：算出できず

［4.2.1.1.18 Table 1 及び 2 を改変］

2.6.2.2.4.5　マウス及びラットにおけるエンドトキシン誘発致死に対する作用（試験番号 FAR-AP/317[redacted]、資料番号 4.2.1.1.19、評価資料）

エンドトキシンの投与により PAF を含む多くの内因性ケミカルメディエーターが遊離され、敗血症性ショックを引き起こすことから、マウス及びラットにおけるエンドトキシン誘発致死試験によりルパタジンの作用を評価した。

雄性 Swiss マウス（10 匹／群）及び雄性 SD ラット（5 匹／群）に被験物質を静脈内投与し、その 5 分後にエンドトキシン溶液（マウス：20 mg/kg、ラット：5 mg/kg）を静脈内投与した。エンドトキシン投与後 1 週間観察を行い、死亡動物数を記録した。

マウス及びラットにおけるルパタジン静脈内投与後のエンドトキシン誘発致死に対する ID_{50} はそれぞれ 1.59 mg/kg 及び 0.66 mg/kg であった。これらの値は WEB-2086 と同程度であった。また、ロラタジン及びジフェンヒドラミンにエンドトキシン誘発致死抑制作用は認められなかった（表 2.6.2.2-26 参照）。

表 2.6.2.2-26　マウス及びラットにおけるエンドトキシン誘発致死に対する作用

被験物質	マウス			ラット		
	投与量（mg/kg）	ID_{50}（mg/kg）		投与量（mg/kg）	ID_{50}（mg/kg）	
		平均値	95%信頼区間		平均値	95%信頼区間
ルパタジン	0.5～5	1.59	1.43～1.78	0.3～2	0.66	0.50～0.88
WEB-2086	0.3～5	1.73	1.33～2.26	0.2～1	0.47	0.28～0.78
SCH-37370	10	＞10	－	5	＞5	－
ロラタジン	10	＞10	－	5	＞5	－
ジフェンヒドラミン	10	＞10	－	5	＞5	－

－：算出できず

［4.2.1.1.19 Table 1 及び 2 を改変］

2.6.2.2.4.6　ラットにおけるヒスタミン誘発降圧に対する抑制作用（試験番号 FAR-AP/316/[redacted]、資料番号 4.2.1.1.20、評価資料）

ラットにヒスタミンを投与した際に誘発される降圧に対するルパタジンの抑制作用を検討した。

雄性 SD ラットに被験物質を静脈内投与し、その 3 分後にヒスタミン 25 μg/kg を一定速度で静脈内投与し、左総頚動脈に圧トランスデューサーを装着して血圧を測定した。

ルパタジンは 0.63～5 mg/kg の用量でヒスタミン誘発降圧に対して抑制作用を示し、その ID_{50} は 1.39 mg/kg であった。ルパタジンの降圧抑制作用はロラタジンよりも強かった（表 2.6.2.2-27 参照）。

表 2.6.2.2-27　ラットにおけるヒスタミン誘発降圧に対する抑制作用

被験物質	投与量（mg/kg）	ID_{50}（mg/kg）	
		平均値	95%信頼区間
ルパタジン	0.32～5	1.39	0.41～4.71
SCH-37370	0.5～3	1.94	1.06～3.56
ロラタジン	1～10	4.65	2.10～10.34

n = 2～27

［4.2.1.1.20 Table 1 を引用］

2.6.2.2.4.7　イヌにおけるヒスタミン及び PAF 誘発皮膚反応に対する作用（試験番号 UAB-December 19[redacted]、資料番号 4.2.1.1.21、参考資料）

ルパタジンの抗ヒスタミン作用及びPAF拮抗作用をイヌのヒスタミン及びPAF誘発皮膚反応の膨疹面積に及ぼす影響により評価した。

ビーグル犬（6 匹／群）にルパタジン塩酸塩 0.3、1 及び 10 mg/kg（ルパタジンフマル酸塩として 0.28、0.92 及び 9.2 mg/kg に相当）を経口投与し、投与後 1、2、4、6、9、12、26、32 及び 50 時間にエバンスブルーを静脈内投与し、各投与直後に PAF（2 μg/site）又はヒスタミン（2 μg/site）を皮内投与した。ヒスタミン投与後 10 分又は PAF 投与後 20 分にヒスタミン又は PAF 誘発膨疹面

積を測定した。対照群の膨疹面積に対するルパタジン塩酸塩投与群の膨疹面積から各時点の抑制率を算出した。

ヒスタミン誘発皮膚反応に対し、ルパタジン塩酸塩は投与後速やかに抑制作用を示し、0.3、1 及び 10 mg/kg での最大抑制率はそれぞれ 60、70 及び 80%であった。抑制作用は長時間持続し、0.3、1 及び 10 mg/kg においてそれぞれ投与後 26、34 及び 48 時間まで抑制作用が認められた（図 2.6.2.2-13 参照）。

PAF 誘発皮膚反応に対し、ルパタジン塩酸塩 1 及び 10 mg/kg の用量での抑制作用はほぼ同程度であり、その最大抑制率は約 40%、作用持続時間は 34 時間であった。0.3 mg/kg 投与での最大抑制率は約 30%であり、作用持続時間は 12 時間であった（図 2.6.2.2-14 参照）。

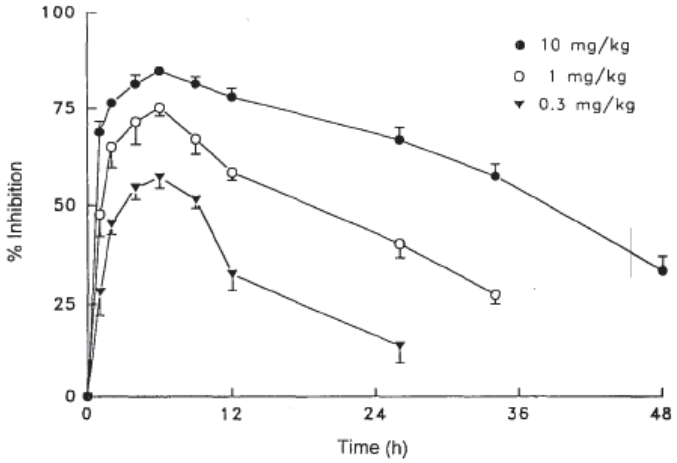


図 2.6.2.2-13　ヒスタミン誘発皮膚反応の膨疹面積に及ぼす影響

図中のプロットは平均値 ± 標準誤差（n = 6）を示す。

[4.2.1.1.21 Fig. 2 を引用]

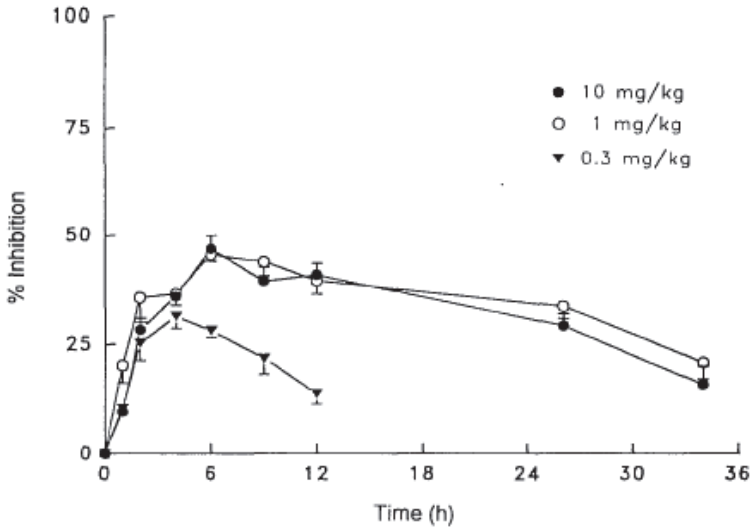


図 2.6.2.2-14　PAF 誘発皮膚反応の膨疹面積に及ぼす影響

図中のプロットは平均値 ± 標準誤差（n = 6）を示す。

[4.2.1.1.21 Fig. 3 を引用]

2.6.2.2.4.8　イヌにおけるヒスタミン及び PAF 誘発皮膚反応に対する作用（他剤比較）（試験番号 UFV/19.1/06[redacted]、資料番号 4.2.1.1.22、参考資料）

ルパタジンの抗ヒスタミン作用及びPAF拮抗作用をイヌのヒスタミン及びPAF誘発皮膚反応の膨疹面積に及ぼす影響により評価した。

ビーグル犬（6 匹／群）にルパタジン塩酸塩、ロラタジン、WEB-2086 及び SCH-37370 を 1 mg/kg（ルパタジン塩酸塩：ルパタジンフマル酸塩として 0.92 mg/kg に相当）の用量で経口投与し、投与後 1、2、4、6、8、24 及び 32 時間にエバンスブルーを静脈内投与し、各投与直後に PAF（1.5 µg/site）又はヒスタミン（2 µg/site）を皮内投与した。ヒスタミン投与後 10 分又は PAF 投与後 20 分にヒスタミン又は PAF 誘発膨疹面積を測定した。対照群の膨疹面積に対する被験物質投与群の膨疹面積から各時点の抑制率を算出した。

ヒスタミン誘発皮膚反応に対するルパタジン塩酸塩の抑制率は投与後 4 時間で 75%、32 時間では 22%であった。また、ロラタジンの抑制率は投与後 4 時間で 73%、32 時間では 14%であり、ほぼ同様の作用を示した。WEB-2086 及び SCH-37370 はヒスタミン誘発皮膚反応を抑制しなかった（図 2.6.2.2-15 参照）。

PAF 誘発皮膚反応に対するルパタジン塩酸塩の抑制率は投与後 4 時間で 52%、24 時間では 20%であった。一方、ロラタジンによる抑制作用はほとんど認められなかった。WEB-2086 投与群での抑制率は投与後 4 時間で 50%であったが、投与後 24 時間ではほとんど抑制作用は認められなかった（図 2.6.2.2-16 参照）。

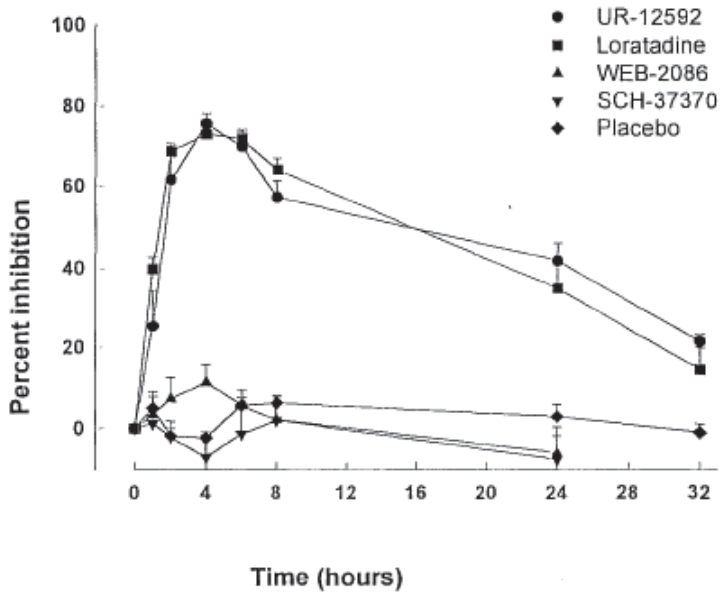


図 2.6.2.2-15　ヒスタミン誘発皮膚反応の膨疹面積に対する影響

UR-12592：ルパタジン塩酸塩

図中のプロットは被験物質 1 mg/kg（経口）の抑制率（平均値 ± 標準誤差、n = 6）を示す。

［4.2.1.1.22 Fig. 1 を引用］

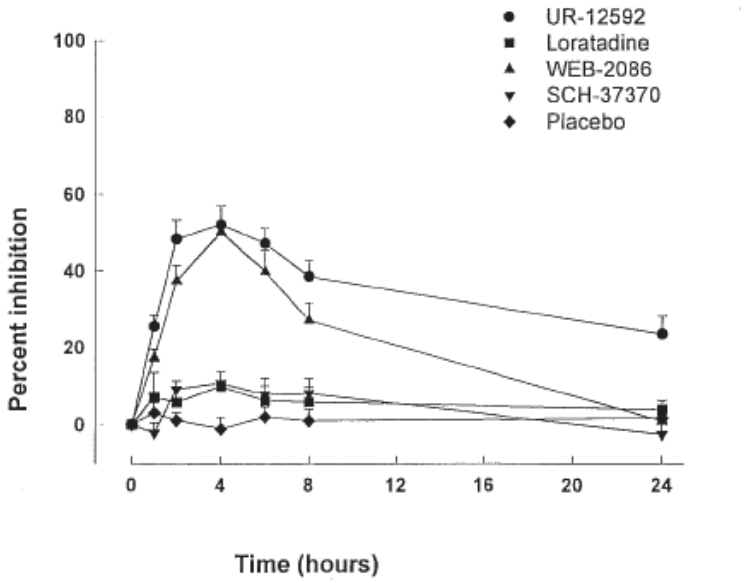


図 2.6.2.2-16　PAF 誘発皮膚反応の膨疹面積に及ぼす影響

UR-12592：ルパタジン塩酸塩

図中のプロットは被験物質 1 mg/kg（経口）の抑制率（平均値 ± 標準誤差、n = 6）を示す。

［4.2.1.1.22 Fig. 2 を引用］

2.6.2.2.5　*In vivo* 抗アレルギー作用

2.6.2.2.5.1　マウスにおける能動アナフィラキシーショックに対する作用（試験番号 FAR-AP/321/[redacted]、資料番号 4.2.1.1.23、評価資料）

マウス能動アナフィラキシーショックに対するルパタジンの抑制作用を検討した。

雄性 Swiss マウス（10 匹／群）に 1 mg の BSA 及び百日咳菌を含む血清 1 mL を腹腔内投与して感作した。14 日後にプロプラノロール 1 mg/kg を腹腔内投与し、その 20 分後に BSA 1 mg/kg を静脈内投与してアナフィラキシー反応を誘発し、その後の死亡動物数を記録した。被験物質は BSA 誘発 30 分前に経口投与した。

ルパタジンはマウス能動アナフィラキシーショックを用量依存的に抑制し、その ID_{50} は 4.76 mg/kg であった。この作用はテルフェナジンと同程度であったが、ロラタジン、WEB-2086 及び SCH-37370 よりも弱かった（表 2.6.2.2-28 参照）。

表 2.6.2.2-28　マウスにおける能動アナフィラキシーショックに対する抑制作用

被験物質	投与量（mg/kg）	ID_{50}（mg/kg）	
		平均値	95%信頼区間
ルパタジン	3.0～8.0	4.76	4.43～5.11
WEB-2086	0.1～3.0	0.75	0.44～1.26
SCH-37370	1.0～3.0	2.56	1.86～3.52
テルフェナジン	2.0～10.0	4.90	3.30～7.29
ロラタジン	0.3～3.0	0.78	0.41～1.47

［4.2.1.1.23 Table 1 を引用］

2.6.2.2.5.2　ラットにおける PCA 反応に対する作用（試験番号 FAR-AP/323/[redacted]、資料番号 4.2.1.1.24、評価資料）

ラットにおける PCA 反応に対するルパタジンの抑制作用を検討した。

雄性 SD ラットに卵白アルブミン及び水酸化アルミニウムを含む血清を皮下投与し、百日咳菌（5 倍希釈液）を腹腔内投与した。15 日後に血液を採取し、1000 × g で 15 分間遠心して抗血清を調製した。血清で 5 倍希釈した抗血清 0.1 mL をラット背部に皮内投与して感作した。感作 48 時間後に被験物質を経口投与し、その 1 時間後に 100 mg の卵白アルブミン及びエバンスブルーを含む血清を静脈内投与して PCA 反応を誘発した。抗原投与 30 分後に背部の色素漏出部位を切り取り、アセトン及び硫酸ナトリウム溶液に 24 時間浸漬し、溶液の吸光度（620 nm）を測定した。ルパタジンは 0.5～3 mg/kg の用量で用量依存的に PCA 反応を抑制し、その ID_{50} は 0.97 mg/kg であり、ロラタジン（ID_{50} = 2.3 mg/kg）よりも強い作用を示した（表 2.6.2.2-29 参照）。ルパタジン、ロラタジン、セチリジン、テルフェナジン、エバスチン、ケトチフェン及び WEB-2086 を 2 mg/kg の用量で経口投与したときの抑制率はそれぞれ 72.6、33.3、72.1、0、66.7、68.4 及び 39.4%であり、ルパタジンはセチリジン、エバスチン及びケトチフェンとほぼ同様の抑制作用を示した（図 2.6.2.2-17 参照）。

表 2.6.2.2-29　ラット PCA 反応に対する作用

被験物質	投与量（mg/kg）	抑制率（%）	ID_{50}（mg/kg）
ルパタジン	0.5	15.7 ± 13.8	0.97
	1	61.1 ± 4.9	
	2	72.6 ± 4.0	
	3	88.0 ± 10.9	
ロラタジン	0.5	1.8 ± 24.9	2.3
	1	32.1 ± 2.1	
	2	33.3 ± 15.7	
	3	78.5 ± 10.6	

値は 2 回の実験の平均値±標準誤差を示す。

［4.2.1.1.24 Table 2 を引用］

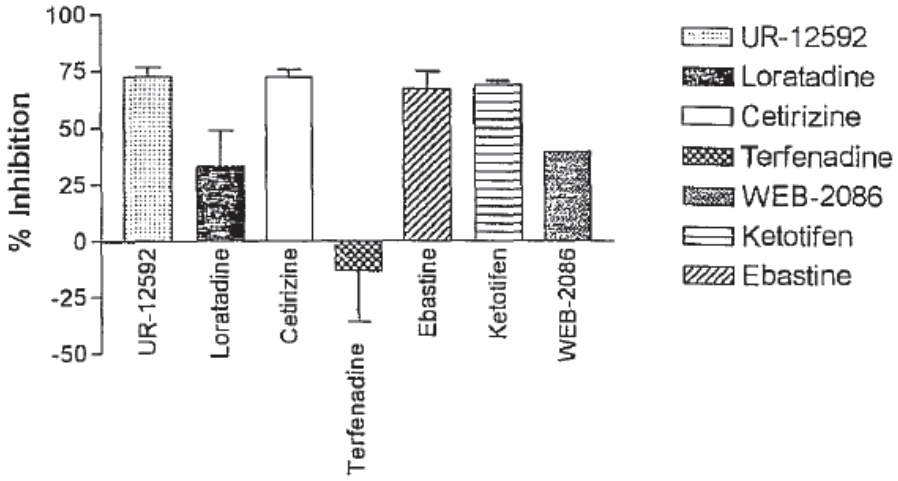


図 2.6.2.2-17　ラット PCA 反応に対する作用

UR-12592：ルパタジンフマル酸塩

被験物質 2 mg/kg（経口）での抑制率を示しており、図中のバーは標準誤差（1～3 回の実験）を示す。

［4.2.1.1.24 Fig. 1 を引用］

2.6.2.2.5.3　モルモットにおけるアレルギー性結膜炎に対する作用（試験番号 FAR-AP/348/[redacted]、資料番号 4.2.1.1.25、評価資料）

モルモットにおけるアレルギー性結膜炎に対するルパタジンの作用を検討した。

雌性 Dunkin-Hartley モルモットに卵白アルブミン及び水酸化アルミニウムを腹腔内投与して感作した。感作後 14 日に被験物質 20 μL を点眼し、その 15 分後に卵白アルブミンを点眼してアレルギー性結膜炎を誘発した。卵白アルブミン点眼後 5、15 及び 30 分に肉眼的観察を行い、結膜損傷の程度（うっ血、浮腫、分泌物、流涙）についてスコア化した。

ルパタジンは 0.03 及び 0.1%の点眼投与において、対照群と比較して結膜損傷スコアを統計学的に有意に減少させ、卵白アルブミン誘発のアレルギー性結膜炎に対して抑制作用を示した。ロラタジンでは有意な抑制作用は認められなかった（表 2.6.2.2-30 参照）。

表 2.6.2.2-30　モルモットアレルギー性結膜炎に対する作用

被験物質	投与量（%）	スコア（平均値 ± 標準偏差）		
		5 分	15 分	30 分
溶媒対照	0	4.4 ± 1.08	6.8 ± 1.60	7.3 ± 1.37
ルパタジン	0.03	2.6 ± 0.75**	4.3 ± 1.27*	4.4 ± 1.22**
	0.1	2.1 ± 1.38***	3.2 ± 1.42***	3.6 ± 1.80***
ロラタジン	0.1	2.7 ± 1.38	5.1 ± 1.86	5.9 ± 1.95

n = 7～14

*p＜0.05, **p＜0.01, ***p＜0.001（対照群との比較、Kruskal-Wallis test）

［4.2.1.1.25 Table 1 を引用］

2.6.2.2.5.4　モルモットにおける卵白アルブミン誘発アレルギー性喘息に対する作用（試験番号 FAR-AP/345[redacted]、資料番号 4.2.1.1.26、評価資料）

モルモットにおける卵白アルブミン誘発アレルギー性喘息に対するルパタジンの作用を検討した。

雌性 Dunkin-Hartley モルモットに卵白アルブミン溶液を腹腔内及び皮下投与して感作した。感作後 24～26 日に、卵白アルブミン溶液を入れた超音波式ネブライザーに接続したチャンバーにモルモットを入れ、5 分間卵白アルブミンのエアロゾルに曝露して誘発した。被験物質は誘発 1 時間前に経口投与した。誘発後 1 時間までに認められたアレルギー症状（チアノーゼ、呼吸困難、気管支収縮）及び誘発後 24 時間の死亡動物数を記録した。誘発中に重度の呼吸困難となった場合はモルモットをチャンバーから出し、死亡（可能性あり）として記録した。生存動物より肺を摘出した後、気管支肺胞洗浄液を採取し、得られた洗浄液の色調（0：透明、1：わずかに赤みを帯びている、2：赤みを帯びている、3：赤色）を記録した。気管支肺胞洗浄液を 1000 × g で 10 分間遠心し、赤血球を低張生理食塩液で溶血させた後、洗浄液中の白血球数を顕微鏡で計数し、ギムザ染色により好酸球数を計数した。

ルパタジンは 10 mg/kg の用量において卵白アルブミン誘発アレルギー性喘息の急性症状（呼吸困難、チアノーゼ、気管支収縮）及び死亡動物数を統計学的に有意に抑制した。ロラタジン及びセチリジンもルパタジンと同様の作用を示したが、デキサメサゾンでは呼吸困難が抑制されたのみであった（表 2.6.2.2-31 参照）。気管支肺胞洗浄液の色調は、ルパタジン投与群ではすべての動物で透明であった（表 2.6.2.2-32 参照）。気管支肺胞洗浄液中の白血球数に対していずれの化合物も影響を与えなかったが、ルパタジン、ロラタジン及びデキサメサゾンは溶媒対照群と比較して好酸球%を統計学的に有意に減少させた（表 2.6.2.2-32 参照）。

表 2.6.2.2-31　卵白アルブミン誘発気管支喘息のアレルギー症状に対する作用

被験物質	投与量（mg/kg）	アレルギー症状				
		呼吸困難	チアノーゼ	気管支収縮	死亡	死亡（可能性あり）[a]
溶媒対照	0	56/60	53/60	37/60	10/60	22/60
ルパタジン	10	3/28***	3/28***	0/28***	4/28	4/28*
ロラタジン	10	0/22***	0/22***	0/22***	1/22	1/22**
セチリジン	10	2/18***	1/18***	1/18***	0/18	0/18**
デキサメサゾン	10	13/18*	13/18	7/18	4/18	5/18

症状が認められた動物数／試験動物数を示す。

a：実死亡例を含む

*p＜0.05, **p＜0.01, ***p＜0.001（対照群との比較、Fisher's test）

［4.2.1.1.26 Table 1 及び 2 を改変］

表 2.6.2.2-32　卵白アルブミン誘発気管支喘息における気管支肺胞洗浄液の色調及び細胞数に対する影響

被験物質	投与量（mg/kg）	色調総スコア（0～3）	白血球数（$\times 10^6$）	好酸球数（$\times 10^6$）	好酸球%
溶媒対照	0	1.28 ± 0.14	9.4 ± 0.6	3.1 ± 0.3	32.6 ± 1.9
ルパタジン	10	0***	9.4 ± 0.8	2.1 ± 0.3	21.4 ± 2.1*
ロラタジン	10	0.19 ± 0.11***	8.4 ± 0.8	1.8 ± 0.3	19.9 ± 2.4*
セチリジン	10	0.06 ± 0.06***	10.1 ± 0.6	4.5 ± 0.5	44.8 ± 4.2
デキサメサゾン	10	0.71 ± 0.22	6.8 ± 0.7	1.1 ± 0.3**	15.3 ± 2.4***

値は平均値 ± 標準誤差（n = 14～50）を示す。

*p＜0.05, **p＜0.01, ***p＜0.001（対照群との比較、Dunn's test）

［4.2.1.1.26 Table 3 及び 4 を改変］

2.6.2.2.5.5　マウスにおける compound 48/80 誘発致死に対する作用（試験番号 FAR-AP/320/[redacted]、資料番号 4.2.1.1.27、評価資料）

肥満細胞の脱顆粒によるアナフィラキシーショックを再現するマウスにおける compound 48/80 誘発致死に対するルパタジンの抑制作用を検討した。

雄性 Swiss マウス（10 匹／群）に被験物質を経口投与し、その 30 分後に compound 48/80（2.5 mg/kg）を静脈内投与した。compound 48/80 投与後 1 時間での死亡動物数を記録した。

ルパタジンは経口投与においてマウス compound 48/80 誘発致死を抑制し、その ID_{50} は 2.6 mg/kg であった。ルパタジンの作用は抗ヒスタミン薬であるテルフェナジン、エバスチン及びロラタジンよりも強かった（表 2.6.2.2-33 参照）。

表 2.6.2.2-33　マウスにおける compound 48/80 誘発致死に対する作用

被験物質	投与量（mg/kg）	ID_{50}（mg/kg）	
		平均値	95%信頼区間
ルパタジン	1～5	2.6	2.2～3.1
テルフェナジン	2～6	3.6	3.0～4.4
エバスチン	3～8	5.2	3.8～7.1
ロラタジン	3～8	5.4	4.8～6.2
SCH-37370	5～10	7.6	4.9～11.9

［4.2.1.1.27 Table 1 を引用］

2.6.2.2.5.6　イヌにおける回虫抽出物誘発皮膚反応に対する作用（試験番号 UFV/19.6/04[redacted]、資料番号 4.2.1.1.28、参考資料）

イヌにおける回虫抽出物誘発皮膚反応に対するルパタジンの作用を検討した。

回虫に自然感作されたビーグル犬（5 匹／群）に被験物質を経口投与した。エバンスブルー溶液を静脈内投与した後、回虫抽出物（抗原）を皮内投与し、被験物質投与前並びに回虫抽出物投与後 1、2、4、8、24、48 及び 72 時間に抗原投与部位の膨疹面積を測定した。

ルパタジンは回虫抽出物に自然感作されたイヌでの皮膚反応を用量依存的に抑制した。抑制作用は 2～4 時間で最大となり、その作用はロラタジンよりも強かった。また、PAF 拮抗薬である SR-27417 では抑制作用が認められなかった。このことから、ルパタジンによる抑制作用は PAF 拮抗作用によるものではないと考えられた（表 2.6.2.2-34 参照）。

表 2.6.2.2-34　イヌにおける回虫抽出物誘発皮膚反応に対する抑制率

被験物質	投与量（mg/kg）	抑制率（%）							
		0 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	48 h	72 h
ルパタジン	0.1	0	27.51	34.07	34.76	30.04	21.68	7.19	－
	1	0	27.62	58.72	67.48	57.67	35.24	14.03	7.36
	10	0	40.88	83.76	79.84	75.53	57.13	31.50	11.31
ロラタジン	0.1	0	19.65	30.09	33.55	20.92	8.12	5.51	－
	1	0	39.14	61.20	60.30	55.60	28.39	10.00	－
	10	0	28.88	63.78	66.40	57.13	49.56	23.08	11.20
SR-27417	1	0	0.18	-1.89	0.66	3.18	1.10	－	－
	10	0	0.41	1.73	3.33	2.44	-6.17	－	－

－：試験せず

n = 5

［4.2.1.1.28 Table 2～9 を改変］

2.6.2.2.6 代謝物の薬理作用

ルパタジンの推定代謝経路及び薬理活性を図 2.6.2.2-18 に示した。ルパタジンはラット、イヌ及びヒトにおいて、生体内で主に CYP3A4 により数段階の酸化的代謝過程を経て活性代謝物である UR-12790 及びヒドロキシ誘導体に代謝される。その後、ヒトにおいては UR-12788 を経てそのグルクロン酸抱合体である UR-12335 へと代謝され、尿中に排泄される。UR-12790 は半減期が長く、本剤の抗ヒスタミン作用の持続性に寄与していると考えられる。その他、UR-12788、UR-12767 及び UR-12766 も抗ヒスタミン作用を示したが、ヒト特有の代謝物である UR-12335 は抗ヒスタミン作用及び PAF 拮抗作用のいずれの作用も示さなかった。

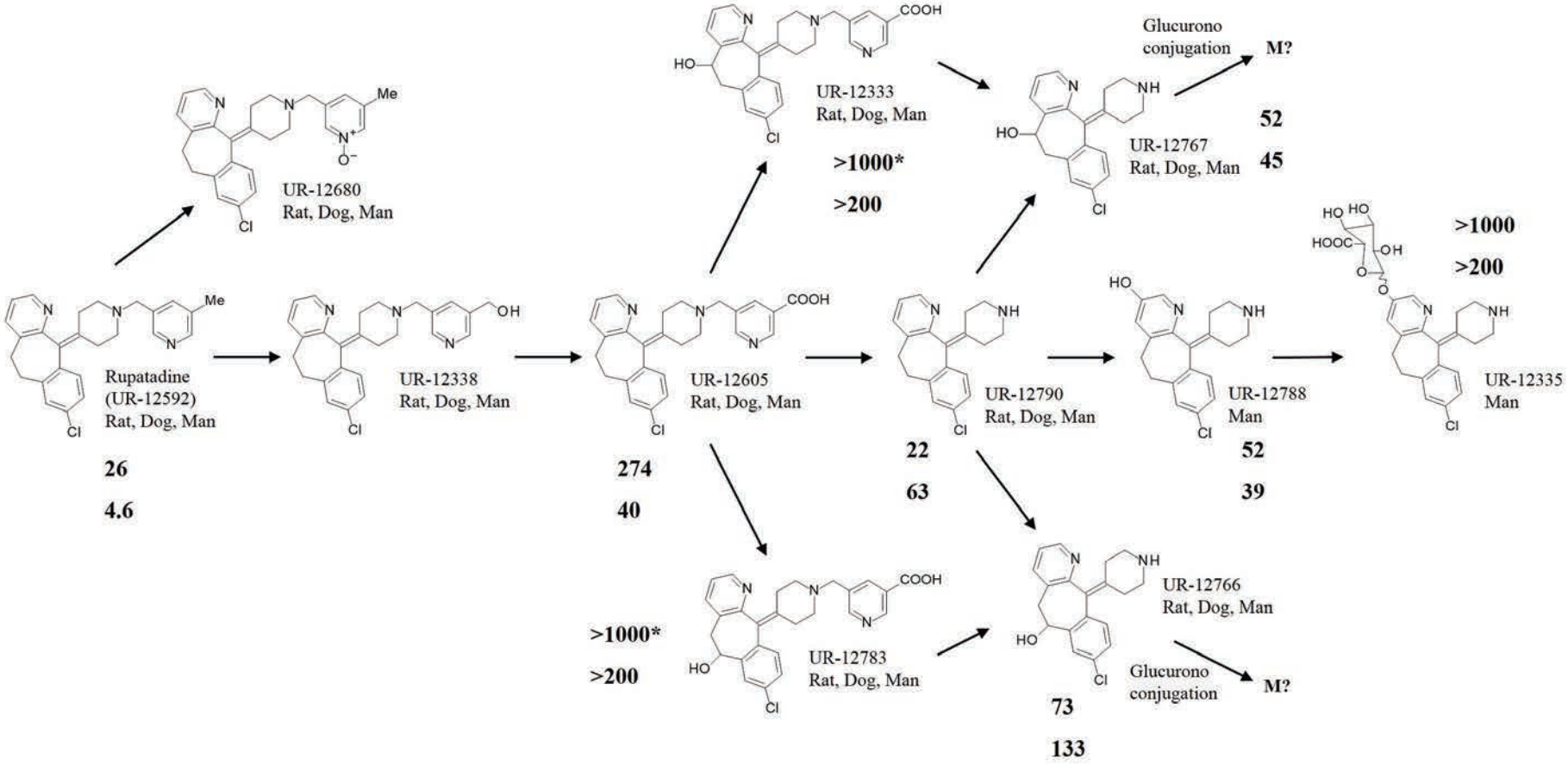


図 2.6.2.2-18　ルパタジンの推定代謝経路及び代謝物の薬理活性

図中の数値の上段は抗ヒスタミン作用（結合試験における Ki（nM））、

下段は PAF 拮抗作用（血小板凝集試験における IC_{50}（μM））を示す。

図中*はモルモット摘出回腸標本を用いた試験での IC_{50}（nM）を示す。

2.6.2.2.6.1　H_1 受容体結合試験（試験番号 FAR-AP/357/[redacted]、資料番号 4.2.1.1.29、評価資料）

モルモット小脳の膜画分を用いて H_1 受容体への[^{3}H]-メピラミン結合に対するルパタジン代謝物の阻害活性を検討した。

雌雄 Dunkin-Hartley モルモットの小脳より調製した膜画分に 1.2 nM の[^{3}H]-メピラミン及び各種濃度の被験物質を添加して 25℃で 30 分間反応させた。反応液をガラス繊維フィルターでろ過し、フィルター上に残った放射能を LSC で測定した。

ルパタジンはモルモット小脳膜画分へのメピラミン結合を阻害し、その Ki^{app} は 26.2 nM であった。ルパタジン代謝物のうち、UR-12790 はルパタジンと同程度の Ki^{app} を示した。UR-12767、UR-12788 及び UR-12766 について、H_1 受容体に対する親和性はルパタジンよりも低かった。UR-12335 は H_1 受容体に対する親和性が認められなかった（表 2.6.2.2-35 参照）。

表 2.6.2.2-35　ルパタジン代謝物の[^{3}H]-メピラミン結合阻害活性

被験物質	Ki^{app}（nM）		IC_{50}（nM）	
	平均値	95%信頼区間	平均値	95%信頼区間
ルパタジン	26.2	19.2～35.9	43.1	31.5～58.9
UR-12605	274.4	230.3～326.9	450.5	378.1～536.8
UR-12766	73.2	43.2～124.2	120.2	70.9～203.0
UR-12767	51.9	21.8～123.5	85.2	35.8～202.8
UR-12788	52.3	36.4～75.1	85.9	59.8～123.3
UR-12790	22.0	15.1～32.2	36.2	24.8～52.8
UR-12335	＞1000	－	＞1000	－
ロラタジン	196.9	112.2～345.3	323.2	184.2～566.9
フェキソフェナジン	266.1	160.6～440.1	436.8	263.6～723.9

－：算出できず

［4.2.1.1.29 Table 2 を引用］

2.6.2.2.6.2　モルモット摘出回腸のヒスタミン収縮に対する作用（試験番号 FAR-AP/355/[redacted]、資料番号 4.2.1.1.3、評価資料）

ルパタジン代謝物の抗ヒスタミン作用についてモルモット摘出回腸標本を用いて検討した。

雌雄 Dunkin-Hartley モルモットの回腸を摘出し、Tyrode 液（95%O_2 - 5%CO_2）中に懸垂した。0.5 μM のヒスタミンを添加した後、被験物質を累積的に添加して IC_{50} を求めた。

ルパタジンの IC_{50} は 44 nM であった。代謝物のうち UR-12790 及び UR-12788 はルパタジンとほぼ同様の抗ヒスタミン作用を示し、UR-12605、UR-12766 及び UR-12767 も抗ヒスタミン作用を示したが、その作用はルパタジンよりも弱かった。UR-12335、UR-12333 及び UR-12783 に抗ヒスタミン作用は認められなかった（表 2.6.2.2-36 参照）。

表 2.6.2.2-36　モルモット摘出回腸のヒスタミン収縮に対する作用

被験物質	IC_{50}（nM）	
	平均値	95%信頼区間
ルパタジン	44	36～55
UR-12605	285	220～369
UR-12790	22	14～33
UR-12766	99	88～111
UR-12767	83	62～110
UR-12788	45	38～55
UR-12335	＞10000	－
UR-12333	＞1000	－
UR-12783	＞1000	－
ミゾラスチン	27	13～60
フェキソフェナジン	210	144～306

－：算出できず

n = 1～9

［4.2.1.1.3 Table 1 を改変］

2.6.2.2.6.3　PAF 誘発ウサギ血小板凝集に対する作用（試験番号 FAR-AP/358/[redacted]、資料番号 4.2.1.1.30、評価資料）

ルパタジン代謝物の PAF 受容体拮抗作用を検討するために、PAF 誘発血小板凝集阻害試験を実施した。

雄性 NZW ウサギより血液を採取し、血小板数として 3.5×10^5 /mm^3 となるように多血小板血漿を調製した。多血小板血漿に C_{18}-PAF（1.5×10^{-8} M）を添加し、被験物質存在下及び非存在下で血小板凝集計を用いて血小板凝集能を測定した。

ルパタジンは濃度依存的に PAF 誘発血小板凝集を阻害し、その IC_{50} は 4.6 μM であった。一方、ルパタジン代謝物の PAF 拮抗作用はいずれも未変化体よりも弱く、ルパタジンの PAF 拮抗作用は未変化体に起因するものと考えられた（表 2.6.2.2-37 参照）。

表 2.6.2.2-37　PAF 誘発ウサギ血小板凝集に対するルパタジン代謝物の作用

被験物質	IC_{50}（μM）	
	平均値	95%信頼区間
ルパタジン	4.6	3.6～5.9
UR-12333	＞200（26.7%）[a]	－
UR-12335	＞200（10.4%）[a]	－
UR-12605	39.8	31.9～49.8
UR-12766	133	99～180
UR-12767	44.5	37.2～53.1
UR-12783	＞200（22.7%）[a]	－
UR-12788	38.5	31.1～47.7
UR-12790	63.1	53.7～74.2
ロラタジン	142	133～151
セチリジン	＞200（9.2%）[a]	－
ミゾラスチン	＞200（10.2%）[a]	－
フェキソフェナジン	＞200（11.7%）[a]	－

a：カッコ内は 200 μM での抑制率を示す

－：算出できず

[4.2.1.1.30 Table 1 を改変]

2.6.2.2.6.4　ラットにおけるヒスタミン及び PAF 誘発足蹠浮腫に対する作用（試験番号 FAR-AP/354[redacted]、資料番号 4.2.1.1.31、評価資料）

ルパタジン代謝物のヒスタミン及び PAF 誘発ラット足蹠浮腫に対する抑制作用を検討した。

雄性 SD ラット（9～10 匹／群）に被験物質を経口投与した。被験物質投与後 1 時間にヒスタミン（300 μg/site）又は PAF（0.2 μg/site）を足蹠に注射し、浮腫を惹起した。ヒスタミン又は PAF 投与後 15、30、45、60 及び 90 分にプレチスモメーターを用いて足蹠の体積を測定した。

ルパタジンは 1 及び 10 mg/kg の用量でヒスタミン及び PAF 誘発足蹠浮腫を抑制した。代謝物のうち UR-12790 はヒスタミン及び PAF 誘発足蹠浮腫抑制作用が認められたが、その他の代謝物におけるヒスタミン及び PAF 拮抗作用はルパタジンよりも弱かった（表 2.6.2.2-38 参照）。

表 2.6.2.2-38　ヒスタミン及び PAF 誘発足蹠浮腫に対するルパタジン代謝物の作用

被験物質	投与量（mg/kg）	抑制率（%）	
		ヒスタミン	PAF
ルパタジン	1	47.7	20.0
	10	80.3	42.1
UR-12605	10	42.3	1.1
UR-12766	1	—	19.7
	10	51.2	22.7
UR-12767	1	27.7	—
	10	41.1	19.0
UR-12788	10	34.6	7.3
UR-12790	1	48.8	18.1
	10	65.3	31.3
ロラタジン	10	82.9	8.5
セチリジン	10	62.6	16.9
フェキソフェナジン	10	48.1	7.3
エバスチン	10	47.8	17.3
ミゾラスチン	10	49.3	18.6
SCH-37370	10	34.2	33.4
UR-12670	10	37.3	78.0

—：試験せず

［4.2.1.1.31 Table 1 を引用］

2.6.2.3 副次的薬理試験

2.6.2.3.1 ムスカリン受容体結合試験

ヒト遺伝子組換え CHO 細胞を用いてムスカリン（M_1、M_2、M_3、M_4 及び M_5）受容体への各種特異的[^{3}H]-リガンドの結合に対するルパタジンの阻害活性を検討した。

ヒト遺伝子組換え CHO 細胞に各種濃度の[^{3}H]-リガンド及び被験物質を添加して 22℃で 60 分間反応させた。

ムスカリンの各サブタイプ受容体に対するルパタジンの親和性はデスロラタジンと比較していずれのサブタイプ受容体においても低かった（表 2.6.2.3-1 参照）。

表 2.6.2.3-1 ヒト遺伝子組換え CHO 細胞における各種[^{3}H]-リガンド結合阻害活性

受容体	リガンド	被験物質					
		ルパタジン		デスロラタジン		対照物質 [a]	
		IC_{50} (nM)	Ki (nM)	IC_{50} (nM)	Ki (nM)	IC_{50} (nM)	Ki (nM)
M_1	[^{3}H]-ピレンゼピン	239	202	53	45	11	9.2
M_2	[^{3}H]-AF-DX384	263	179	20	14	22	15
M_3	[^{3}H]-4-DAMP	＞1000	－	321	229	1.5	1.1
M_4	[^{3}H]-4-DAMP	330	147	99	44	1.5	0.67
M_5	[^{3}H]-4-DAMP	＞1000	－	251	151	2.3	1.4

a：M_1 はピレンゼピン、M_2 はメトクトラミン、及び M_3、M_4、M_5 は 4-DAMP を用いた。

－：算出できず

値は 2 回の実験（n＝5）の平均値を示す。

［4.2.1.2.1 Table 1 を改変］

2.6.2.4 安全性薬理試験

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

2.6.2.4.1 中枢神経系に及ぼす影響

2.6.2.4.1.1 マウスの一般症状に及ぼす影響（試験番号 UHS/18/PH、資料番号 4.2.1.3.1、評価資料）

雄性 CD-1 マウス（6 匹／群）にルパタジンを 1、10 及び 100 mg/kg の用量で経口投与し、投与後 1、2 及び 4 時間に Irwin の多元観察法に従いマウスの一般症状及び行動を観察し、体温を測定した。

ルパタジンはいずれの用量においてもマウスの一般症状、行動及び体温に影響を及ぼさなかった。

2.6.2.4.1.2 マウスの自発運動量に及ぼす影響（試験番号 UHS/19/PH、資料番号 4.2.1.3.2、評価資料）

雄性 CD-1 マウス（6 匹／群）にルパタジンを 1、10 及び 100 mg/kg の用量で経口投与し、投与後 1 時間に自発運動量を測定した。

ルパタジンは 1 及び 10 mg/kg の用量ではマウスの自発運動量に影響を及ぼさなかったが、100 mg/kg の用量において自発運動量の低下が認められた。

2.6.2.4.1.3 マウスのペンチレンテトラゾール誘発痙攣に及ぼす影響（試験番号 UHS/20/PH、UHS/30/PH、資料番号 4.2.1.3.3、4.2.1.3.4、評価資料）

雄性 CD-1 マウス（6 匹／群）にルパタジンを 1、10 及び 100 mg/kg の用量で経口投与した。投与後 1 時間にペンチレンテトラゾールを腹腔内投与し痙攣を誘発した。

ルパタジンはいずれの用量においてもペンチレンテトラゾールで誘発される痙攣に対して影響を及ぼさず、抗痙攣作用及び痙攣誘発作用を示さなかった。

2.6.2.4.1.4 マウスのヘキソバルビタール睡眠に及ぼす影響（試験番号 UHS/21/PH、資料番号 4.2.1.3.5、評価資料）

雄性 CD-1 マウス（6 匹／群）にルパタジンを 1、10 及び 100 mg/kg の用量で経口投与した。投与後 1 時間にヘキソバルビタールを腹腔内投与し、正向反射消失から回復までの時間を測定した。

ルパタジンは 1 及び 10 mg/kg の用量ではマウスの睡眠時間に影響を与えなかったが、100 mg/kg の用量では統計学的に有意ではないが、睡眠時間の延長が認められた。

2.6.2.4.1.5 マウスのエタノール睡眠に及ぼす影響（試験番号 UHS/29/PH、資料番号 4.2.1.3.6、評価資料）

雄性 CD-1 マウス（6 匹／群）にルパタジンを 1、10 及び 100 mg/kg の用量で経口投与した。投与後 1 時間にエタノールを腹腔内投与し、正向反射消失から回復までの時間を測定した。

ルパタジンは 1 及び 10 mg/kg の用量ではマウスの睡眠時間に影響を与えなかったが、100 mg/kg の用量において睡眠時間の延長が認められた。

2.6.2.4.1.6 鎮痛作用

（1） マウスにおける酢酸ライジング試験（試験番号 UHS/22/PH、資料番号 4.2.1.3.7、評価資料）

雄性 CD-1 マウス（6～8 匹／群）にルパタジンを 1、10 及び 100 mg/kg の用量で経口投与した。投与後 1 時間に 0.7%酢酸を腹腔内投与し、投与後 10～20 分間に惹起されるライジング数を計数した。

ルパタジンのいずれの用量においてもライジング数に溶媒対照群との差は認められず、ルパタジンは鎮痛作用を示さなかった。

（2） ラットにおけるテールフリック試験（試験番号 UHS/23/PH、資料番号 4.2.1.3.8、評価資料）

雄性 CD（SD）BR（VAF plus）ラット（6 匹／群）にルパタジンを 1、10 及び 100 mg/kg の用量で経口投与し、投与後 60 分に尾根部に熱刺激を与え、テールフリック発現までの潜時を測定した。

ルパタジンは 1、10 及び 100 mg/kg の投与量において、テールフリック発現潜時に影響を与えず、鎮痛作用を示さなかった。

2.6.2.4.1.7 鎮静作用（試験番号 CD-[redacted]/3751F、資料番号 4.2.1.3.9、評価資料）

雌雄カニクイザル（3 匹／群）にルパタジンを 10、30 及び 90 mg/kg の用量で経口投与した。投与後 30 分から 24 時間まで一般症状を観察し、そのうちケージ内のバーに登れない、虚ろな表情、ケージ内に横たわる状態を鎮静状態とした。

ルパタジンは 10 mg/kg の用量では鎮静作用を示さなかったが、30 及び 90 mg/kg の用量では対照としたジフェンヒドラミンと同様の鎮静作用を示した。

2.6.2.4.2 心血管系に及ぼす影響

2.6.2.4.2.1 hERG チャネルに及ぼす影響（試験番号 DFCP10[redacted]、資料番号 4.2.1.3.10、評価資料）

hERG チャネルを安定的に発現する HEK293 細胞を用いたホールセルパッチクランプ法により、hERG チャネルに対するルパタジン並びにヒト特有の代謝物である UR-12788 及び UR-12335 の作用を検討した。

ルパタジンは 0.01、0.1、1、3 及び 10 μM の濃度において、濃度依存的に hERG 電流を抑制し、1 μM 以上の濃度でテール電流を、3 μM 以上の濃度で外向き電流を溶媒対照群と比較して統計学的に有意に抑制した。外向き hERG 電流に対する IC_{25} は 0.9 μM であり、最大の抑制率は 45%であった。テール電流に対する IC_{25} 及び IC_{50} はそれぞれ 0.7 及び 8.1 μM であった。

UR-12788 は 1 μM の濃度において、外向き電流及びテール電流を抑制し、抑制率はそれぞれ 16.9 及び 15.2%であったが、溶媒対照群（それぞれ 11.5 及び 11.6%）と比較して統計学的に有意な差

はなかった。UR-12335 は 1 及び 3 μM の濃度において hERG 電流に影響を及ぼさなかった。10 μM の濃度での外向き電流及びテール電流の抑制率はそれぞれ 32.8 及び 33.6%であり、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な差が認められた。

2.6.2.4.2.2 イヌプルキンエ線維活動電位に及ぼす影響（試験番号 RBM[redacted]0411、資料番号 4.2.1.3.11、評価資料）

イヌプルキンエ線維を用いてガラス微小電極法により、心筋活動電位パラメーター（静止膜電位、活動電位振幅、最大立ち上がり速度及び活動電位持続時間）に対するルパタジン、UR-12788 及び UR-12335 の作用を検討した。

ルパタジンは 10^{-7}～10^{-5} M の濃度において静止膜電位、活動電位振幅、最大立ち上がり速度及び活動電位持続時間（APD_{30}、APD_{50}、APD_{70} 及び APD_{90}）に影響を与えなかった。10^{-5} M の濃度では、低刺激頻度では APD_{50} の軽度の短縮が認められたが、その他のパラメーターに影響は認められなかった。

低刺激頻度条件下において、UR-12788 は 10^{-5}M の濃度で APD_{70} 及び APD_{90} をわずかに延長させたが、UR-12335 は 10^{-6}～10^{-4} M の濃度において心筋活動電位パラメーターに影響を与えなかった。

2.6.2.4.2.3 イヌプルキンエ線維活動電位に及ぼす影響－低カリウム条件下－（試験番号 20[redacted]0613P、資料番号 4.2.1.3.12、評価資料）

イヌプルキンエ線維を用いて低カリウム条件下における心筋活動電位パラメーター（静止膜電位、活動電位振幅、最大立ち上がり速度及び活動電位持続時間）に対するルパタジン、UR-12788 及び UR-12335 の作用を検討した。

ルパタジンは 10^{-5} M の濃度において APD_{90} のわずかな延長を示したが、10^{-7} 及び 10^{-6} M の濃度では心筋活動電位パラメーターに影響を与えなかった。

UR-12788 は 10^{-5} M の濃度で APD_{70} 及び APD_{90} をわずかに延長させたが、10^{-7} 及び 10^{-6} M の濃度では心筋活動電位パラメーターに影響を与えなかった。UR-12335 は 10^{-4} M の濃度で APD_{90} をわずかに延長させたが、10^{-6} 及び 10^{-5} M の濃度では心筋活動電位パラメーターに影響を与えなかった。

2.6.2.4.2.4 麻酔ラットの心血行動態に及ぼす影響（試験番号 FAR-AP/330/[redacted]、資料番号 4.2.1.3.13、評価資料）

雄性 SD ラット（4～24 匹／群）にペントバルビタールナトリウムを腹腔内投与して麻酔し、ルパタジン（30 mg/kg）、ロラタジン（30 mg/kg）、UR-12790（10 mg/kg）、テルフェナジン（10 mg/kg）及びアステミゾール（10 mg/kg）を静脈内投与した。被験物質投与後 1 分から 10 分間、1 分ごとに心拍数、平均血圧、QTc 間隔及び PR 間隔を測定した。

ルパタジンでは一過性の平均血圧低下が認められたが、投与後 10 分には正常レベルまで回復した。ロラタジン及び UR-12790 では溶媒対照群との差は認められなかった。アステミゾールでは顕著な血圧低下が認められ、実験終了時まで回復しなかった。テルフェナジンでは顕著な血圧低下が認められ、投与後 4 分以内にほとんどの動物が死亡した。ルパタジンは心拍数を有意に減少

させ、この作用は投与後 10 分まで持続した。ロラタジンでは一過性の心拍数減少が認められ、UR-12790 では心拍数に影響は認められなかった。アステミゾール及びテルフェナジンでは顕著な心拍数の減少が認められた。ルパタジン、ロラタジン及び UR-12790 は QTc 間隔及び PR 間隔に影響を与えなかった。アステミゾール及びテルフェナジンでは QTc 間隔の明らかな延長は認められなかったが、PR 間隔の明らかな延長が認められた。

2.6.2.4.2.5 麻酔モルモットの血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響（試験番号 FAR-AP/342/[redacted]、資料番号 4.2.1.3.14、評価資料）

雌性 Dunkin-Hartley モルモット（10 匹／群）にウレタンを腹腔内投与して麻酔し、ルパタジン（30 mg/kg）、ロラタジン（30 mg/kg）、テルフェナジン（10 mg/kg）又はアステミゾール（10 mg/kg）を静脈内投与した。血圧は継続的に測定し、心電図は被験物質投与前 5 分、投与中、投与後 1、2、5、10、20、25 及び 30 分に測定した。

ルパタジンは麻酔モルモットの血圧、心拍数及び心電図に影響を与えなかった。一方、ロラタジンでは心電図に影響を与えなかったが、有意な心拍数の増加及び血圧上昇が認められた。テルフェナジン及びアステミゾールは、検討した用量（10 mg/kg）において QT_C 間隔の延長は認められなかったが、血圧低下、心拍数減少、PR 間隔の延長及び QRS 間隔の延長が認められた。

2.6.2.4.2.6 麻酔イヌの心血行動態に及ぼす影響（試験番号 UHS/25/PH、資料番号 4.2.1.3.15、評価資料）

雄性ビーグル犬（3 匹／群）にペントバルビタールナトリウムを静脈内投与して麻酔し、ルパタジンを 0.2、2 及び 20 mg/kg の用量で静脈内投与した。投与前及び投与後 180 分まで血圧、心拍数、左心室内圧、末梢血流量、末梢血管抵抗及び心電図を測定した。

ルパタジンは 0.2 及び 2 mg/kg の用量では血圧及び心拍数に影響を与えなかったが、20 mg/kg の用量で軽度の血圧低下、心拍数増加及び左心室内圧最大立ち上がり速度の増加が認められた。左心室内圧、末梢血流量、末梢血管抵抗及び心電図にはいずれの用量でも影響が認められなかった。

2.6.2.4.3 呼吸器系に及ぼす影響

2.6.2.4.3.1 麻酔イヌの呼吸器パラメーターに及ぼす影響（試験番号 UHS/25/PH、資料番号 4.2.1.3.15、評価資料）

雄性ビーグル犬（3 匹／群）にペントバルビタールナトリウムを静脈内投与して麻酔し、ルパタジンを 0.2、2 及び 20 mg/kg の用量で静脈内投与した。投与前及び投与後 180 分まで呼吸数、一回換気量及び分時換気量を測定した。

ルパタジンは 20 mg/kg の用量で呼吸数及び一回換気量を増加させたが、投与後 30～60 分には投与前値まで回復した。

2.6.2.4.4 腎／泌尿器系に及ぼす影響

2.6.2.4.4.1 ラットの尿量及び電解質に及ぼす影響（試験番号 UHS/28/PH、資料番号 4.2.1.3.16、評価資料）

雄性 CD（SD）BR（VAF plus）ラット（6 匹／群）に 20 mL/kg の生理食塩液を経口投与し、生理食塩液投与後 30 分にルパタジンを 1、10 及び 100 mg/kg の用量で経口投与した。ラットを代謝ケージに入れ、投与後 3、6 及び 24 時間に尿を集め尿量、電解質（Na^+、Cl^-、K^+）及び無機リンを測定した。

ルパタジンは 1 及び 10 mg/kg の用量では尿量、電解質及び無機リンに影響を及ぼさなかったが、100 mg/kg の用量において投与後 3 時間で Cl^-及び K^+の統計学的に有意な減少が認められ、投与後 24 時間では尿量及び無機リンの統計学的に有意な増加が認められた。

2.6.2.4.5 自律神経系に及ぼす影響

2.6.2.4.5.1 モルモット摘出回腸に及ぼす影響（試験番号 UHS/24/PH、資料番号 4.2.1.3.17、評価資料）

雄性 Dunkin-Hartley モルモット回腸を摘出し、Tyrode 液（95%O_2 - 5%CO_2）中に懸垂した。アセチルコリン、ヒスタミン及び塩化バリウムによる回腸収縮に対するルパタジンの作用を検討した。

ルパタジンは 0.2、2 及び 20 µg/mL の濃度において、摘出回腸標本の自発収縮及び塩化バリウムによる収縮に影響を与えなかったが、アセチルコリン収縮を 20 µg/mL、ヒスタミン収縮を 2 µg/mL 以上の濃度で有意に抑制した。また、ヒスタミン収縮に対しては摘出回腸標本を洗浄後も抑制作用は回復せず、ヒスタミン受容体からのルパタジンの解離は遅かった。

2.6.2.4.6 胃腸管系に及ぼす影響

2.6.2.4.6.1 ラットの炭末輸送能に及ぼす影響（試験番号 UHS/27/PH、資料番号 4.2.1.3.18、評価資料）

雄性 CD（SD）BR（VAF plus）ラット（6 匹／群）にルパタジンを 1、10 及び 100 mg/kg の用量で経口投与し、投与後 60 分に 1 mL の炭末を経口投与した。炭末投与後 30 分に小腸での炭末の移動距離を測定した。

ルパタジンは 100 mg/kg の用量において、炭末移動距離を減少させた。

2.6.2.4.7 血液系に及ぼす影響

2.6.2.4.7.1 マウスの出血時間に及ぼす影響（試験番号 UHS/31/PH、資料番号 4.2.1.3.19、評価資料）

雄性 CD-1 マウス（6 匹／群）にルパタジンを 1、10 及び 100 mg/kg の用量で経口投与し、投与後 45 分にペントバルビタールナトリウムで麻酔し、その 15 分後にマウスの尾を切断し、生理食塩液中に浸した後、止血するまでの時間を測定した。

ルパタジンはいずれの用量においてもマウスの出血時間に影響を及ぼさなかった。

2.6.2.4.7.2 ウサギにおける血液学的検査（試験番号 UHS/26/PH、資料番号 4.2.1.3.20、評価資料）

雄性 NZW ウサギ（6 匹／群）にルパタジンを 1、10 及び 100 mg/kg の用量で経口投与し、投与 1 時間後に血液を採取し、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン濃度、白血球数、白血球分画、血小板数、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間及びフィブリノーゲン濃度を測定した。

ルパタジン 1、10 及び 100 mg/kg の用量において、軽度ではあるが統計学的に有意なヘマトクリット値の減少が認められた。100 mg/kg の用量では、平均赤血球ヘモグロビン濃度の上昇が認められ、単球の割合の増加が認められた。しかしながら、これらの変化は軽度であり、かつ一部のパラメーターに限られていることから、いずれも生物学的に意味のある変化とは思われなかった。

2.6.2.4.8 抗コリン作用

2.6.2.4.8.1 マウスにおけるフィゾスチグミン誘発致死に対する影響（試験番号 FAR-AP/338/[redacted]、資料番号 4.2.1.3.21、評価資料）

雄性 Swiss マウス（10 匹／群）にルパタジン 100 及び 300 mg/kg を経口投与し、その 30 分後にフィゾスチグミン 0.8 mg/kg を皮下投与した。フィゾスチグミン投与後 1 時間での死亡動物数を記録した。

ルパタジンはコリンエステラーゼ阻害薬であるフィゾスチグミン投与による死亡動物数に影響を与えず、中枢性の抗コリン作用を示さなかった。

2.6.2.4.8.2 イヌにおける抗コリン作用（試験番号 FAR-AP/339/[redacted]、資料番号 4.2.1.3.22、評価資料）

雄性ビーグル犬（2～6 匹／群）にルパタジンを 1.25、7 及び 40 mg/kg の用量で経口投与し、投与後 1、2、3、4、6 及び 24 時間に瞳孔反射及び瞳孔径、並びに鼻孔及び結膜の湿潤性を観察した。

ルパタジン 40 mg/kg の用量で、一過性の瞳孔反射及び瞳孔径の減少、並びに鼻孔及び結膜の分泌物の減少が観察され、末梢性の抗コリン作用が認められた。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

2.6.2.5.1 QT 間隔及び心拍数に対するケトコナゾール併用投与の影響（試験番号 FAR-AP/353[redacted]、資料番号 4.2.1.4.1、評価資料）

ケトコナゾールは CYP3A4 を阻害し、CYP3A4 により代謝される薬物の血漿中濃度を増加させる。ケトコナゾールとテルフェナジンの併用投与により QT 間隔の延長が引き起こされ、トルサード・ド・ポアントとして知られる重篤な不整脈が発現することが知られている。そこで、覚醒モルモットを用いてルパタジンとケトコナゾールを併用投与したときの QT 間隔及び心拍数に対する影響を検討した。

雌雄 Dunkin-Hartley モルモット（5～6 匹／群）にケトコナゾールを 60 mg/kg の用量で経口投与し、ケトコナゾール投与後 2 時間にルパタジン 120 mg/kg、ロラタジン 120 mg/kg 又はテルフェナジン 120 mg/kg を経口投与した。被験物質投与後 2 時間まで心電図を測定した。

ケトコナゾール単独投与群では投与後 2 時間の時点で QTc 間隔の有意な延長及び心拍数の有意な低下が認められた。ケトコナゾールとテルフェナジンの併用投与群では QTc 間隔はさらに延長し、テルフェナジンはケトコナゾールの作用を増強した。ケトコナゾールとルパタジンの併用投与群では QTc 間隔の延長は認められず、むしろ QTc 間隔を減少させ、中程度の心拍数増加が認められた。QTc 間隔の短縮の機序は不明であるが、心拍数増加による RR 間隔の短縮が QT 間隔の短縮をもたらした可能性が考えられた（図 2.6.2.5-1 及び図 2.6.2.5-2 参照）。

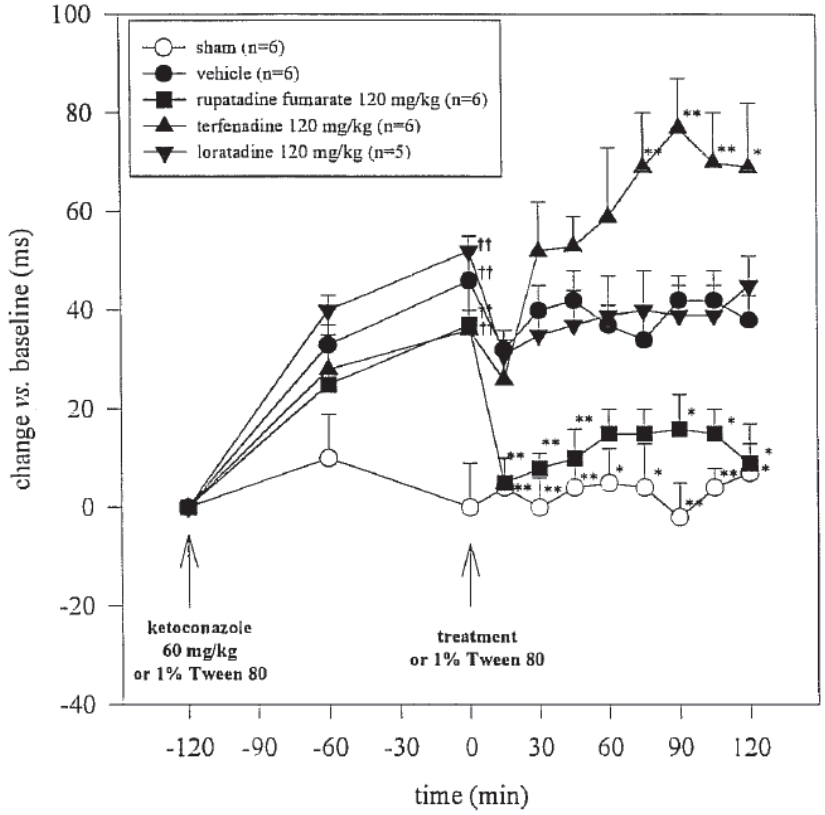


図 2.6.2.5-1 ケトコナゾールとの併用による QTc 間隔に及ぼす影響

sham：1% Tween 80 + 1% Tween 80

vehicle：ケトコナゾール 60 mg/kg + 1% Tween 80

*p＜0.05, **p＜0.01（対照群との比較、Dunnett test）

［4.2.1.4.1 Fig. 1 を引用］

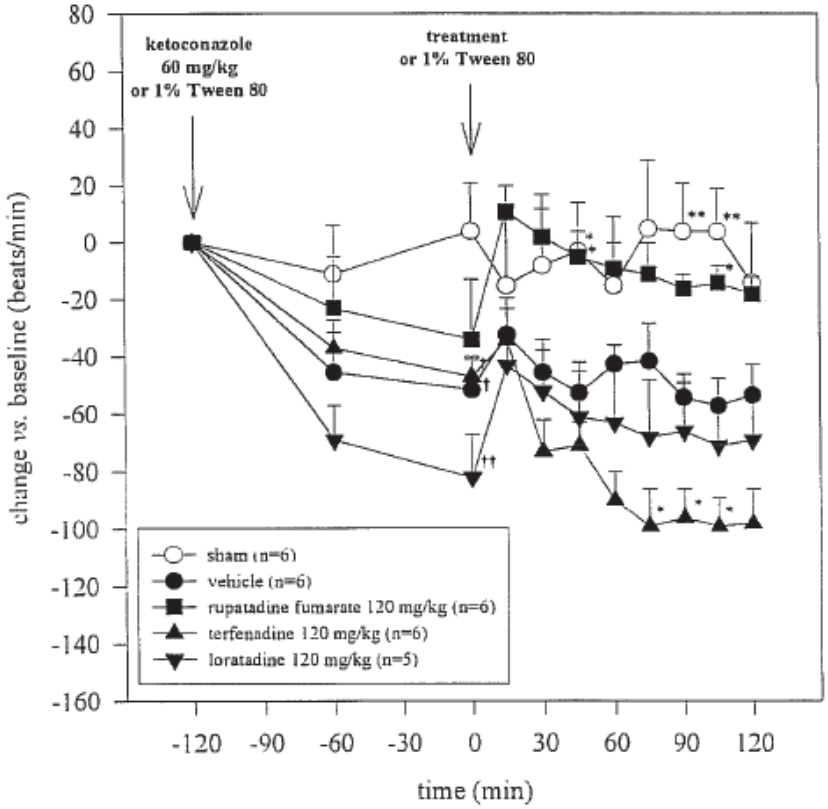


図 2.6.2.5-2　ケトコナゾールとの併用による心拍数に及ぼす影響

sham：1% Tween 80 + 1% Tween 80

vehicle：ケトコナゾール 60 mg/kg + 1% Tween 80

*p＜0.05, **p＜0.01（対照群との比較、Dunnett test）

［4.2.1.4.1 Fig. 2 を引用］

2.6.2.6 考察及び結論

ルパタジンの H_1 受容体に対する親和性をモルモット小脳及び肺膜画分を用いて試験した結果、ルパタジンの Ki^{app} はそれぞれ 102 及び 256 nM であった。また、ルパタジンの結合は用いた試料のタンパク質量に依存していたことから、タンパク質量を調整して H_1 受容体への親和性を測定した結果、小脳におけるルパタジンの Ki^{app} は 26 nM であり、第一世代抗ヒスタミン薬であるヒドロキシジン及びジフェンヒドラミン、並びに第二世代抗ヒスタミン薬であるテルフェナジン、ロラタジン及びセチリジンよりも強かった [1)]。モルモットを用いた H_1 受容体占有率を *ex vivo* 試験において検討した結果、ルパタジンは末梢性（肺）H_1 受容体に結合したが、中枢性（小脳）H_1 受容体への結合はほとんど認められなかった。このことから、ルパタジンの脳への移行は少なく、その鎮静作用はロラタジンと同程度と考えられた。ルパタジンの PAF 受容体への親和性を検討した結果、ルパタジンは PAF 受容体と非競合的に結合し、その Ki^{app} は 551 nM であった。また、PAF 拮抗作用について、PAF 血小板凝集に対する阻害作用をウサギ血小板及びイヌ全血を用いて検討した。その結果、第二世代抗ヒスタミン薬であるロラタジン、セチリジン、ミゾラスチン及びフェキソフェナジンではほとんど又は全く作用を示さなかったのに対し、ルパタジンは血小板凝集を阻害し PAF 受容体拮抗作用を示した。

ルパタジンの抗アレルギー作用を検討するため、肥満細胞 [2)]の脱顆粒抑制作用について検討した。肥満細胞の脱顆粒抑制作用は多くの第二世代抗ヒスタミン薬で認められているが、H_1 受容体との親和性には依存しないことが知られている [3), 4)]。ルパタジンは非免疫的刺激及び免疫的刺激 [5), 6)]による肥満細胞の脱顆粒を抑制した。さらに、ルパタジンはヒスタミンのみではなく遅延型アレルギー反応において重要な役割を担うサイトカイン [2), 7)]の放出も抑制した。このルパタジンの作用はヒト単球及びヒト肥満細胞株 HMC-1 でも認められることが報告されている [8), 9)]。これらの結果から、ルパタジンは即時型及び遅延型アレルギー反応の双方を抑制する作用があり、アレルギー反応全般に対して有用であると考えられた。

いくつかの動物モデルを用いてルパタジンの抗ヒスタミン作用及びPAF拮抗作用を評価した結果、ルパタジンは他の抗ヒスタミン薬であるロラタジン、セチリジン及びエバスチンと比較して、同程度又は強い抗ヒスタミン作用あるいは PAF 拮抗作用を示した。これらの結果から、ルパタジンは *in vivo* 条件下において、抗ヒスタミン作用及び PAF 拮抗作用の二つの異なる薬理作用を示すことが立証された。*In vitro* における PAF 拮抗作用は WEB-2086 よりも弱かったが、*in vivo* における作用は WEB-2086 と同程度であった。*In vitro* での結果と比較して *in vivo* において強い作用が認められた原因は不明であるが、PAF 受容体との結合が非競合的であることに起因する可能性も考えられる。一方、*in vivo* での抗ヒスタミン作用については、ルパタジンの代謝物である UR-12790、UR-12788、UR-12766、UR-12605 及び UR-12767 に抗ヒスタミン作用が認められていることから、これらの代謝物がルパタジンの *in vivo* での効果に寄与している可能性がある。また、ヒトにルパタジン 10～40 mg（遊離塩基）を 5 日間反復経口投与したときの 5 日目の $t_{1/2}$ は、ルパタジンでは 6.559～12.774 時間であったのに対し、主要代謝物である UR-12790 では 20.651～24.790 時間であったことから（2.7.2.2.2.1）、ルパタジン投与後の抗ヒスタミン作用の持続性は半減期の長い代謝物に起因していると考えられる。

In vivo 抗アレルギー試験において、ルパタジンはマウスにおける BSA 誘発アナフィラキシーショック、ラットにおける PCA 反応及びイヌにおける抗原誘発血管透過性亢進を抑制し、I 型アレルギー反応に対する効果が認められた。また、ルパタジンはモルモットの卵白アルブミン誘発喘息モデルにおいて、即時型反応（気管支収縮及び呼吸困難）及び遅発型反応（好酸球遊走[10)]）の双方を抑制した。アレルギー反応の病理は複雑であり、複数の異なるメディエーターの産生及び放出が関わっており、PAF 及びヒスタミンはいくつかの細胞において他のメディエーター放出を誘導することが知られている[11)]。ルパタジンはヒスタミン及び PAF の作用を抑制するため、個々のメディエーターをそれぞれ抑制するよりも優れた効果が得られることが期待される。

以上より、*in vitro* 及び *in vivo* アレルギー動物モデルにおいて認められた効果から、ルパタジンは既存の抗ヒスタミン薬と同程度又は優れた抗アレルギー作用及び抗炎症作用を有することが示唆された。

代謝物の薬理作用を評価した結果、UR-12790 はルパタジンと同程度の H_1 受容体に対する親和性を示し、モルモット摘出回腸を用いた試験において、UR-12790 及び UR-12788 はルパタジンとほぼ同程度の抗ヒスタミン作用を示した。UR-12790 は半減期が長く、本剤の *in vivo* における抗ヒスタミン作用の持続性に寄与していると考えられる。ウサギ多血小板血漿を用いて PAF 拮抗作用を検討した結果、いずれの代謝物においても PAF 拮抗作用はルパタジンよりも弱く、ルパタジンの PAF 拮抗作用に対する代謝物の寄与はほとんどないと考えられた。

副次的薬理試験としてムスカリン受容体に対する親和性をヒト遺伝子組換え CHO 細胞を用いて評価した結果、ルパタジンの親和性はデスロラタジンよりも低かった。

安全性薬理試験として、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。その結果、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。

ルパタジン投与の影響と考えられた各所見が認められた投与量あるいは曝露量（C_{max}）を用いて、当社が予定している最大臨床推奨用量［20 mg/day（遊離塩基）］投与時の曝露量比を算出した（表 2.6.2.6-1 及び表 2.6.2.6-2 参照）。

表 2.6.2.6-1　安全性薬理試験における曝露量（C_{max}）一覧

評価項目		動物種	投与量（mg/kg）[a]	C_{max}（ng/mL）[b]	試験番号（資料番号）
中枢神経系	自発運動量	マウス	100	2180	UHS/19/PH（4.2.1.3.2）
	睡眠（ヘキソバルビタール）	マウス	100	2180	UHS/21/PH（4.2.1.3.5）
	睡眠（エタノール）	マウス	100	2180	UHS/29/PH（4.2.1.3.6）
	鎮静	サル	30	—[c]	CD-[redacted]/3751F（4.2.1.3.9）
心血管系	hERG	—	8.1（μM）	—	DFCP10[redacted]（4.2.1.3.10）
	心血行動態	ラット	30	1584	FAR-AP/330/[redacted]（4.2.1.3.13）
		イヌ	20	4608	UHS/25/PH（4.2.1.3.15）
呼吸器系		イヌ	20	4608	UHS/25/PH（4.2.1.3.15）
腎／泌尿器系	尿量及び電解質	ラット	100	5280	UHS/28/PH（4.2.1.3.16）
胃腸管系	炭末輸送能	ラット	100	5280	UHS/27/PH（4.2.1.3.18）
抗コリン作用		イヌ	40	9216	FAR-AP/339/[redacted]（4.2.1.3.22）
ヒト最大臨床推奨用量（25.6 mg/day）（フマル酸塩。遊離塩基 20 mg/day に相当）				13.6	DC05/RUP/I/[redacted]（5.3.3.1.1）

a：ルパタジン投与の影響と考えられた所見が発現した最低用量（フマル酸塩）。単位の記載がないものは全て mg/kg。hERG においては IC_{50} 値を記載した。

b：各動物におけるルパタジン単回投与時のパラメーター（2.6.4.3.1、2.6.4.3.2.2、2.6.4.3.3.2 及び 2.7.6.12）から比例計算し、フマル酸塩として表記。

c：サルの曝露量データがないため、投与量のみの記載とした。

－：記載事項なし

表 2.6.2.6-2　安全性薬理試験における曝露量とヒト最大臨床推奨用量における曝露量の比較

評価項目		動物種	投与量（mg/kg）[a]	C_{max} 比（安全域）	試験番号（資料番号）
中枢神経系	自発運動量	マウス	100	160	UHS/19/PH（4.2.1.3.2）
	睡眠（ヘキソバルビタール）	マウス	100	160	UHS/21/PH（4.2.1.3.5）
	睡眠（エタノール）	マウス	100	160	UHS/29/PH（4.2.1.3.6）
	鎮静	サル	30	72[b]	CD-[redacted]/3751F（4.2.1.3.9）
心血管系	hERG	―	8.1（μM）	317	DFCP10[redacted]（4.2.1.3.10）
	心血行動態	ラット	30	116	FAR-AP/330/[redacted]（4.2.1.3.13）
		イヌ	20	339	UHS/25/PH（4.2.1.3.15）
呼吸器系		イヌ	20	339	UHS/25/PH（4.2.1.3.15）
腎／泌尿器系	尿量及び電解質	ラット	100	388	UHS/28/PH（4.2.1.3.16）
胃腸管系	炭末輸送能	ラット	100	388	UHS/27/PH（4.2.1.3.18）
抗コリン作用		イヌ	40	678	FAR-AP/339/[redacted]（4.2.1.3.22）

a：ルパタジン投与の影響と考えられた所見が発現した最低用量（フマル酸塩としての用量）。単位の記載がないものは全て mg/kg。hERG においては IC_{50} 値を記載した。

b：サルの曝露量データがないため、ヒト 20 mg 投与時の体重 61.5 kg（2.7.6.12）から換算し、投与量ベースの比を記載した。

―：記載事項なし

中枢神経系に対する影響として、マウスにおいてルパタジン 100 mg/kg の用量で自発運動量の低下、及びヘキソバルビタールあるいはエタノールと併用した際に睡眠時間の延長が認められ、サルにおいてはルパタジン 30 mg/kg 以上の用量でジフェンヒドラミンと同様に軽度の鎮静作用が認められたが、これらの用量におけるマウスでの C_{max} はヒト最大臨床推奨用量投与時の曝露量よりも約 160 倍、サルにおける用量はヒト最大臨床推奨用量よりも約 70 倍以上高いこと、ルパタジンの *in vitro* での抗ヒスタミン作用がジフェンヒドラミンよりも約 80 倍強いこと [1)]、さらにモ

ルモットを用いた *ex vivo* 試験においてルパタジンの H_1 受容体との結合が末梢性受容体と比較して中枢性受容体で低いことを考慮すると、ルパタジンがヒトにおいて鎮静作用を引き起こす可能性は低いものと考えられる。心血管系に対して、ルパタジンは 1 μM 以上の濃度で hERG テール電流を、3 μM 以上の濃度で外向き電流を抑制した。ルパタジンのテール電流に対する IC_{50} は 8.1 μM であったが、これは臨床試験［ルパタジン 20 mg（遊離塩基）反復投与］で観察された C_{max} の約 320 倍であった（2.7.2.2.2.1 参照）。ルパタジンの hERG 阻害濃度とヒト血漿中濃度との比は、ロラタジン、ミゾラスチン及びフェキソフェナジンで報告されている値よりも大きく[12), 13), 14), 15), 16)]、ルパタジンが hERG チャネルを阻害し、QT 延長を引き起こす可能性は極めて低いと考えられる。心血行動態に対する影響として、ルパタジン 30 mg/kg 投与（ラット）において一過性の平均血圧低下、20 mg/kg 投与（イヌ）において軽度の血圧低下、心拍数増加及び左心室内圧最大立ち上がり速度の増加が認められたが、これらの用量における C_{max} はヒト最大臨床推奨用量投与時の曝露量の約 120～340 倍であった。また、イヌ、モルモット及びラットを用いた循環動態試験において、ルパタジンをヒト最大臨床推奨用量の約 50 倍あるいはそれ以上投与した場合でも心電図に影響は認められず、心血管系への安全域は広いことが示された。さらに、ラットでの組織分布試験ではルパタジンの心臓への分布は少なく（2.6.4.4.1）、ルパタジンはテルフェナジン[17)]及びアステミゾール[18)]とは異なり心臓への蓄積に由来する危険性も低いと考えられた。抗コリン作用を検討した結果、ルパタジン 40 mg/kg の投与（イヌ）により末梢性の抗コリン作用が認められたが、この用量における C_{max} はヒト最大臨床推奨用量投与時の曝露量の約 680 倍であり、臨床において抗コリン作用が発現する可能性は低いものと考えられた。その他、呼吸器系に対する影響として、ルパタジン 20 mg/kg 投与（イヌ）における呼吸数及び一回換気量の増加、腎／泌尿器系に対する影響として、ルパタジン 100 mg/kg 投与（ラット）における尿量、電解質及び無機リンの統計学的な変化、さらに胃腸管系に対する影響として、ルパタジン 100 mg/kg 投与（ラット）における炭末移動距離の減少が認められた。しかし、これらの用量における C_{max} はヒト最大臨床推奨用量投与時の曝露量よりも約 340～390 倍高く、安全域は十分に担保されていると考えられる。

薬物の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群では単独投与群と比較して QTc 間隔の延長は認められず、むしろ QTc 間隔延長作用を減弱させ、ルパタジンはケトコナゾールとの併用により望ましくない相互作用は認められなかった。

以上、ルパタジンは抗ヒスタミン作用及び PAF 拮抗作用を有し、既存の抗ヒスタミン薬よりも優れた抗アレルギー及び抗炎症プロファイルを持ち、また、安全性薬理試験においても臨床上問題となるような影響を示さなかったことから、アレルギー疾患の治療薬としての高い有用性が期待される。

2.6.2.7 図表

図表は本文中に記載した。

2.6.2.8 参考文献

1) Merlos M, et al. Rupatadine, a new potent, orally active dual antagonist of histamine and platelet-activating factor (PAF). J Pharmacol Exp Ther. 1997;280(1):114-121.

2) Church MK, et al. Updates on cells and cytokines. The human mast cell. J Allergy Clin Immunol. 1997;99(2):155-160.

3) Church MK. Non-H_1-receptor effects of antihistamines. Clin Exp Allergy. 1999;29 Suppl 3:39-48.

4) Okayama Y, et al. In vitro effects of H_1-antihistamines on histamine and PGD_2 release from mast cells of human lung, tonsil, and skin. Allergy. 1994;49(4):246-253.

5) Merlos M, et al. Inhibition of rat peritoneal mast cell exocytosis by rupatadine fumarate: a study with different secretagogues. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 1997;19 Suppl A:148.

6) Queralt M, et al. Inhibitory effects of rupatadine on mast cell histamine release and skin wheal development induced by Ascaris suum in hypertensive dogs. Drug Dev Res. 1998;44:49-55.

7) Costa JJ, et al. The cells of the allergic response: mast cells, basophils, and eosionphils. JAMA. 1997;278(22):1815-1822.

8) Merlos M, et al. Inhibitory effect of rupatadine on TNF alpha release from human monocytes and mast cell line HMC-1. J Allergy Clin Immunol. 2000;S62.

9) Queralt M, et al. In vitro inhibitory effect of rupatadine on histamine and TNF-α release from dispersed canine skin mast cells and the human mast cell line HMC-1. Inflamm Res. 2000;49(7):355-360.

10) Dahl R, et al. Eosinophils. In: Barnes PJ, Rodger IW, Thomson NC, editors. Asthma: basic mechanisms and clinical management. Academic Press; 1988. p. 115-129.

11) Prescott SM, et al. The production of platelet-activating factor by cultured human endothelial cells: regulation and function. In: Synyder F, editors. In Platelet-activating factor and related liquid mediarors. Plenum Press; 1987. p. 323-340.

12) Crumb WJ. Loratadine blockade of K^+ channels in human heart: comparison with terfenadine under physiological conditions. J Pharmacol Exp Ther. 2000;292(1):261-264.

13) Hilbert J, et al. Pharmacokinetics and dose proportionality of loratadine. J Clin Pharmacol. 1987;27(9):694-698.

14) Taglialatela M, et al. Inhibition of HERG1 K^+ channels by the novel second-generation antihistamine mizolastine. Br J Pharmacol. 2000;131(6):1081-1088.

15) Markham A, et al. Fexofenadine. Drugs. 1998;55(2):269-274.

16) Kreutner W, et al. Preclinical pharmacology of desloratadine, a selective and nonsedating histamine H_1 receptor antagonist. 2nd communication: lack of central nervous system and cardiovascular effects. Arzneimittelforschung. 2000;50(5):441-448.

17) Weinschenck HP, et al. Terfenadine: surface activity and kinetics of action. Arch Pharmacol. 1993;347 Suppl:44.

18) Michiels M, et al. Pharmacokinetics and tissue distribution of astemizole in the dog. Drug Dev Res. 1986;8:53-62.

目次

2.6.3 薬理試験概要表 3
2.6.3.1 薬理試験：一覧表 3
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 10
2.6.3.3 副次的薬理試験 25
2.6.3.4 安全性薬理試験 26
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 30

用語及び略語一覧

略語	定義	定義（日本語）
ADP	Adenosine diphosphate	アデノシン二リン酸
APD_{50}, APD_{70}, APD_{90}	Action potential duration of 50%, 70%, 90% repolarization	50%、70%、90%再分極時活動電位持続時間
CHO	Chinese Hamster Ovary	チャイニーズハムスター卵巣
DSCG	Disodium cromoglycate	クロモグリク酸二ナトリウム
GLP	Good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験実施基準
HEK293	Human embryonic kidney 293	ヒト胎児由来腎臓細胞
hERG	Human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HMC-1	Human mast cell line-1	ヒト肥満細胞株-1
IC_{25}, IC_{50}	25%, 50% inhibitory concentration	25%、50%阻害濃度
ID_{30}, ID_{50}	30%, 50% inhibitory dose	30%、50%阻害用量
Ki^{app}	Apparent affinity constant	阻害定数
LTB_4	Leukotriene B_4	ロイコトリエン B_4
NZW (rabbit)	New Zealand White (rabbit)	ニュージーランド白色種（ウサギ）
PAF	Platelet-activating factor	血小板活性化因子
PCA	Passive cutaneous anaphylaxis	受身皮膚アナフィラキシー
QTc	Corrected QT	補正 QT
SD (rat)	Sprague-Dawley (rat)	SD（ラット）
TNF-α	Tumor necrosis factor α	腫瘍壊死因子 α
UR-12790	Desloratadine	デスロラタジン、BCP

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表（1/7）

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	資料番号
効力を裏付ける試験					
In vitro 抗ヒスタミン作用					
H_1 受容体結合試験	モルモット小脳及び肺膜標品	*In vitro*	[redacted] （Spain）	FAR-AP/308/[redacted]	4.2.1.1.1
H_1 受容体結合様式の検討	モルモット小脳膜標品	*In vitro*	[redacted] （Spain）	FAR-AP/324/[redacted]	4.2.1.1.2
モルモット摘出回腸のヒスタミン収縮に対する作用	モルモット摘出回腸標本	*In vitro*	[redacted] （Spain）	FAR-AP/355/[redacted]	4.2.1.1.3
モルモット小脳及び肺における H_1 受容体占有率	モルモット小脳及び肺膜標品	経口（*Ex vivo*）	[redacted] （Spain）	FAR-AP/326/[redacted]	4.2.1.1.4
In vitro PAF 拮抗作用					
PAF 受容体結合試験	ウサギ血小板、モルモットマクロファージ及び肺膜標品	*In vitro*	[redacted] （Spain）	FAR-AP/307/[redacted]	4.2.1.1.5
PAF 受容体結合様式の検討	ウサギ血小板膜標品	*In vitro*	[redacted] （Spain）	FAR-AP/319/[redacted]	4.2.1.1.6
血小板凝集阻害作用					
ウサギ多血小板血漿における PAF、ADP 及びアラキドン酸誘発血小板凝集阻害作用	ウサギ多血小板血漿	*In vitro*	[redacted] （Spain）	FAR-AP/301/[redacted]	4.2.1.1.7

2.6.3.1 薬理試験：一覧表（2/7）

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	資料番号
イヌ全血における PAF 誘発血小板凝集阻害作用	イヌ全血	*In vitro*	[redacted] （Spain）	FAR-AP/303/[redacted]	4.2.1.1.8
ウサギ洗浄血小板における PAF 誘発血小板凝集阻害作用	ウサギ洗浄血小板	*In vitro*	[redacted] （Spain）	FAR-AP/302/[redacted]	4.2.1.1.9
In vitro 抗アレルギー作用					
ラット肥満細胞からのヒスタミン遊離抑制作用	ラット肥満細胞	*In vitro*	[redacted] （Spain）	FAR-AP/333/[redacted]	4.2.1.1.10
ヒト好中球走化性反応に対する作用	ヒト好中球	*In vitro*	[redacted] （Spain）	FAR-AP/351/[redacted]	4.2.1.1.11
イヌ皮膚肥満細胞における脱顆粒抑制作用	イヌ皮膚肥満細胞	*In vitro*	[redacted] （Spain）	UFV/19.8/07[redacted]	4.2.1.1.12 参考資料
イヌ皮膚肥満細胞からのヒスタミン遊離及びヒト肥満細胞株からの TNF-α 遊離抑制作用	イヌ皮膚肥満細胞、HMC-1	*In vitro*	[redacted] （Spain）	UFV/19.9/01[redacted]	4.2.1.1.13 参考資料
In vivo 抗ヒスタミン作用及び PAF 拮抗作用					
ラットにおけるヒスタミン及び PAF 誘発足蹠浮腫に対する作用	ラット	経口	[redacted] （Spain）	FAR-AP/344/[redacted]	4.2.1.1.14
ラットにおけるヒスタミン及び PAF 誘発血管透過性に対する作用	ラット	経口	[redacted] （Spain）	FAR-AP/312/[redacted]	4.2.1.1.15

2.6.3.1 薬理試験：一覧表（3/7）

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	資料番号
モルモットにおけるヒスタミン及び PAF 誘発結膜炎に対する作用	モルモット	経口、点眼	[redacted] （Spain）	FAR-AP/334/[redacted]	4.2.1.1.16
	モルモット	点眼	[redacted] （Spain）	FAR-AP/346/[redacted]	4.2.1.1.17
マウスにおける PAF 誘発致死に対する作用	マウス	経口、静脈内	[redacted] （Spain）	FAR-AP/310/[redacted]	4.2.1.1.18
マウス及びラットにおけるエンドトキシン誘発致死に対する作用	マウス、ラット	静脈内	[redacted] （Spain）	FAR-AP/317/[redacted]	4.2.1.1.19
ラットにおけるヒスタミン誘発降圧に対する抑制作用	ラット	静脈内	[redacted] （Spain）	FAR-AP/316/[redacted]	4.2.1.1.20
イヌにおけるヒスタミン及び PAF 誘発皮膚反応に対する作用	イヌ	経口	[redacted] （Spain）	UAB-December 19[redacted]	4.2.1.1.21 参考資料
イヌにおけるヒスタミン及び PAF 誘発皮膚反応に対する作用（他剤比較）	イヌ	経口	[redacted] （Spain）	UFV/19.1/06[redacted]	4.2.1.1.22 参考資料
In vivo 抗アレルギー作用					
マウスにおける能動アナフィラキシーショックに対する作用	マウス	経口	[redacted] （Spain）	FAR-AP/321/[redacted]	4.2.1.1.23
ラットにおける PCA 反応に対する作用	ラット	経口	[redacted] （Spain）	FAR-AP/323/[redacted]	4.2.1.1.24
モルモットにおけるアレルギー性結膜炎に対する作用	モルモット	点眼	[redacted] （Spain）	FAR-AP/348/[redacted]	4.2.1.1.25

2.6.3.1 薬理試験：一覧表（4/7）

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	資料番号
モルモットにおける卵白アルブミン誘発アレルギー性喘息に対する作用	モルモット	経口	[redacted] （Spain）	FAR-AP/345/[redacted]	4.2.1.1.26
マウスにおける compound 48/80 誘発致死に対する作用	マウス	経口	[redacted] （Spain）	FAR-AP/320/[redacted]	4.2.1.1.27
イヌにおける回虫抽出物誘発皮膚反応に対する作用	イヌ	経口	[redacted] （Spain）	UFV/19.6/04[redacted]	4.2.1.1.28 参考資料
代謝物の薬理作用					
H_1 受容体結合試験	モルモット小脳膜標品	*In vitro*	[redacted] （Spain）	FAR-AP/357/[redacted]	4.2.1.1.29
モルモット摘出回腸のヒスタミン収縮に対する作用	モルモット摘出回腸標本	*In vitro*	[redacted] （Spain）	FAR-AP/355/[redacted]	4.2.1.1.3
PAF 誘発ウサギ血小板凝集に対する作用	ウサギ多血小板血漿	*In vitro*	[redacted] （Spain）	FAR-AP/358/[redacted]	4.2.1.1.30
ラットにおけるヒスタミン及び PAF 誘発足蹠浮腫に対する作用	ラット	経口	[redacted] （Spain）	FAR-AP/354/[redacted]	4.2.1.1.31
副次的薬理試験					
ムスカリン受容体結合試験	ヒト遺伝子組換え CHO 細胞	*In vitro*	[redacted] （France）	5776	4.2.1.2.1

2.6.3.1 薬理試験：一覧表（5/7）

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	資料番号
安全性薬理試験 [a]					
中枢神経系に及ぼす影響					
マウスの一般症状に及ぼす影響	マウス	経口	[redacted] (UK)	UHS/18/PH[b]	4.2.1.3.1
マウスの自発運動量に及ぼす影響	マウス	経口	[redacted] (UK)	UHS/19/PH[b]	4.2.1.3.2
マウスのペンチレンテトラゾール誘発痙攣に及ぼす影響	マウス	経口	[redacted] (UK)	UHS/20/PH[b]	4.2.1.3.3
	マウス	経口	[redacted] (UK)	UHS/30/PH[b]	4.2.1.3.4
マウスのヘキソバルビタール睡眠に及ぼす影響	マウス	経口	[redacted] (UK)	UHS/21/PH[b]	4.2.1.3.5
マウスのエタノール睡眠に及ぼす影響	マウス	経口	[redacted] (UK)	UHS/29/PH[b]	4.2.1.3.6
鎮痛作用					
マウスにおける酢酸ライジング試験	マウス	経口	[redacted] (UK)	UHS/22/PH[b]	4.2.1.3.7
ラットにおけるテールフリック試験	ラット	経口	[redacted] (UK)	UHS/23/PH[b]	4.2.1.3.8

a：安全性薬理試験ガイドライン施行以前に一般薬理試験として実施

b：GLP 基準に適合した報告書

2.6.3.1 薬理試験：一覧表（6/7）

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	資料番号
鎮静作用	サル	経口	[redacted]（Spain）	CD-[redacted]/3751F[b]	4.2.1.3.9
心血管系に及ぼす影響					
hERG チャネルに及ぼす影響	hERG 導入 HEK293 細胞	*In vitro*	[redacted]（UK）	DFCP10[redacted][b]	4.2.1.3.10
イヌプルキンエ線維活動電位に及ぼす影響	イヌ摘出プルキンエ線維	*In vitro*	[redacted]（France）	RBM[redacted]0411[b]	4.2.1.3.11
イヌプルキンエ線維活動電位に及ぼす影響 －低カリウム条件下－	イヌ摘出プルキンエ線維	*In vitro*	[redacted].（France）	20[redacted]0613P[b]	4.2.1.3.12
麻酔ラットの心血行動態に及ぼす影響	ラット	静脈内	[redacted]（Spain）	FAR-AP/330/[redacted]	4.2.1.3.13
麻酔モルモットの血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響	モルモット	静脈内	[redacted]（Spain）	FAR-AP/342/[redacted]	4.2.1.3.14
麻酔イヌの心血行動態に及ぼす影響	イヌ	静脈内	[redacted]（UK）	UHS/25/PH[b]	4.2.1.3.15
呼吸器系に及ぼす影響					
麻酔イヌの呼吸器パラメーターに及ぼす影響	イヌ	静脈内	[redacted]（UK）	UHS/25/PH[b]	4.2.1.3.15
腎／泌尿器系に及ぼす影響					
ラットの尿量及び電解質に及ぼす影響	ラット	経口	[redacted]（UK）	UHS/28/PH[b]	4.2.1.3.16

b：GLP 基準に適合した報告書

2.6.3.1 薬理試験：一覧表（7/7）

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	資料番号
自律神経系に及ぼす影響					
モルモット摘出回腸に及ぼす影響	モルモット摘出回腸標本	*In vitro*	[redacted] （UK）	UHS/24/PH[b]	4.2.1.3.17
胃腸管系に及ぼす影響					
ラットの炭末輸送能に及ぼす影響	ラット	経口	[redacted] （UK）	UHS/27/PH[b]	4.2.1.3.18
血液系に及ぼす影響					
マウスの出血時間に及ぼす影響	マウス	経口	[redacted] （UK）	UHS/31/PH[b]	4.2.1.3.19
ウサギにおける血液学的検査	ウサギ	経口	[redacted] （UK）	UHS/26/PH[b]	4.2.1.3.20
抗コリン作用					
マウスにおけるフィゾスチグミン誘発致死に対する影響	マウス	経口	[redacted] （Spain）	FAR-AP/338/[redacted]	4.2.1.3.21
イヌにおける抗コリン作用	イヌ	経口	[redacted] （Spain）	FAR-AP/339/[redacted]	4.2.1.3.22
薬力学的薬物相互作用試験					
QT 間隔及び心拍数に対するケトコナゾール併用投与の影響	モルモット	経口	[redacted] （Spain）	FAR-AP/353/[redacted]	4.2.1.4.1

b：GLP 基準に適合した報告書

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（1/15）

試験の種類	種／系統	投与方法・用量 [a]	結果 [a]	資料番号
In vitro 抗ヒスタミン作用				
H_1 受容体結合試験	モルモット小脳及び肺膜標品/Dunkin-Hartley	*In vitro* 6×10^{-8}～6×10^{-6} M	＜H_1 受容体に対する結合親和性（Ki^{app}, 2～5 試験の平均値、nM）＞ 小脳 ルパタジン：102、メピラミン：0.61、テルフェナジン：144、 ロラタジン：127、デスロラタジン：23 肺 ルパタジン：256、メピラミン：1.4、テルフェナジン：313、 ロラタジン：334、デスロラタジン：35	4.2.1.1.1
H_1 受容体結合様式の検討	モルモット小脳膜標品/Dunkin-Hartley	*In vitro* 5×10^{-8}～2×10^{-5} M	ルパタジンと H_1 受容体との結合は不可逆的又は偽不可逆的かつ[^{3}H]-メピラミンと競合的であることが示唆された。	4.2.1.1.2
モルモット摘出回腸のヒスタミン収縮に対する作用	モルモット摘出回腸標本/Dunkin-Hartley	*In vitro* 5×10^{-9}～10^{-7} M	＜ヒスタミン誘発収縮反応抑制作用（IC_{50}, nM）＞ ルパタジン：44、ミゾラスチン：27、フェキソフェナジン：210	4.2.1.1.3

a：ルパタジンフマル酸塩はルパタジンと表記し、投与量（濃度）はフマル酸塩換算量とした。

2.6.3.2　効力を裏付ける試験（2/15）

<table>
<tr><th>試験の種類</th><th>種／系統</th><th>投与方法・用量 [a]</th><th>結果 [a]</th><th>資料番号</th></tr>
<tr><td>モルモット小脳及び肺における H_1 受容体占有率</td><td>モルモット小脳及び肺膜標品/Dunkin-Hartley</td><td>経口（Ex vivo）
0.04～5 mg/kg</td><td>＜経口投与後の H_1 受容体占有率＞
<table>
<tr><th rowspan="2">被験物質</th><th rowspan="2">投与量
（mg/kg）</th><th colspan="2">H_1 受容体占有率（%）</th></tr>
<tr><th>小脳</th><th>肺</th></tr>
<tr><td rowspan="2">ルパタジン</td><td>0.156</td><td>-12.5 ± 13.42</td><td>59.8 ± 4.72</td></tr>
<tr><td>0.625</td><td>23.6 ± 7.07</td><td>83.9 ± 2.67</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ロラタジン</td><td>0.156</td><td>-5.4 ± 5.33</td><td>63.0 ± 5.44</td></tr>
<tr><td>0.625</td><td>4.5 ± 11.45</td><td>89.9 ± 2.46</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ヒドロキシジン</td><td>0.156</td><td>57.4 ± 5.53***</td><td>31.0 ± 4.81*</td></tr>
<tr><td>0.625</td><td>63.9 ± 2.35***</td><td>75.7 ± 4.14</td></tr>
</table>
値は平均値 ± 標準誤差を示す。
* p＜0.05, *** p＜0.0001（ルパタジン投与群との比較、Bonferroni test）</td><td>4.2.1.1.4</td></tr>
<tr><td colspan="5">In vitro PAF 拮抗作用</td></tr>
<tr><td>PAF 受容体結合試験</td><td>ウサギ血小板膜標品/NZW
モルモットマクロファージ及び肺膜標品/Dunkin-Hartley</td><td>In vitro
5×10^{-8}～3×10^{-5} M</td><td>＜PAF 受容体に対する結合親和性（Ki^{app}, 2～3 試験の平均値、nM）＞
<u>血小板</u>
ルパタジン：550.67、ロラタジン：2836.33, WEB-2086：13.07, BB-882：0.07, BN-52021：221.7, SR-27417：3.80, SCH-37370：21.87
<u>マクロファージ</u>
ルパタジン：2123.33, WEB-2086：17.37, BB-882：0.49
<u>肺</u>
ルパタジン：7200、ロラタジン：28000, WEB-2086：22.5, BB-882：0.19, BN-52021：2300, SR-27417：9.67, SCH-37370：219.67</td><td>4.2.1.1.5</td></tr>
</table>

a：ルパタジンフマル酸塩はルパタジンと表記し、投与量（濃度）はフマル酸塩換算量とした。

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（3/15）

試験の種類	種／系統	投与方法・用量 [a]	結果 [a]	資料番号
PAF 受容体結合様式の検討	ウサギ血小板膜標品 /NZW	*In vitro* 10^{-7}～10^{-4} M	ルパタジンと PAF 受容体との結合は可逆的かつ[^{3}H]-WEB-2086 と非競合的であると考えられた。	4.2.1.1.6
血小板凝集阻害作用				
ウサギ多血小板血漿における PAF、ADP 及びアラキドン酸誘発血小板凝集阻害作用	ウサギ多血小板血漿 /NZW	*In vitro* 5×10^{-7}～10^{-5} M	＜血小板凝集阻害作用（IC_{50}, 2～4 試験の平均値、μM）＞ PAF ルパタジン：2.9, WEB-2086：0.071 ADP ルパタジン：＞200, WEB-2086：＞200、ジピリダモール：21 アラキドン酸 ルパタジン：＞200, WEB-2086：＞200、インドメタシン：2.2	4.2.1.1.7
イヌ全血における PAF 誘発血小板凝集阻害作用	イヌ全血/Beagle	*In vitro* 10^{-7}～10^{-6} M	＜PAF 誘発血小板凝集阻害作用（IC_{50}, 2～5 試験の平均値、μM）＞ ルパタジン：0.29, WEB-2086：0.013, CV-6209：0.0049	4.2.1.1.8
ウサギ洗浄血小板における PAF 誘発血小板凝集阻害作用	ウサギ洗浄血小板 /NZW	*In vitro* 10^{-7}～10^{-6} M	＜PAF 誘発血小板凝集阻害作用（IC_{50}, μM）＞ ルパタジン：0.20, WEB-2086：0.017	4.2.1.1.9

a：ルパタジンフマル酸塩はルパタジンと表記し、投与量（濃度）はフマル酸塩換算量とした。

2.6.3.2　効力を裏付ける試験（4/15）

<table>
<tr><th>試験の種類</th><th>種／系統</th><th>投与方法・用量 [a]</th><th>結果 [a]</th><th>資料番号</th></tr>
<tr><td colspan="5">*In vitro* 抗アレルギー作用</td></tr>
<tr><td>ラット肥満細胞からのヒスタミン遊離抑制作用</td><td>ラット腹腔肥満細胞/SD</td><td>*In vitro*
5×10^{-6}～3×10^{-5} M</td><td>＜ヒスタミン遊離に対する抑制作用＞
<table>
<tr><th rowspan="2">被験物質</th><th rowspan="2">濃度（μM）</th><th colspan="2">ヒスタミン遊離抑制率（%）</th></tr>
<tr><th>カルシウムイオノフォアA23187</th><th>Compound 48/80</th></tr>
<tr><td>ルパタジン</td><td>10</td><td>55.5 ± 18.4</td><td>18.0 ± 3.0</td></tr>
<tr><td>ロラタジン</td><td>10</td><td>67.5 ± 1.6</td><td>4.9 ± 4.0</td></tr>
<tr><td>ケトチフェン</td><td>10</td><td>39.6 ± 7.4</td><td>14.9 ± 3.8</td></tr>
<tr><td>DSCG</td><td>2000</td><td>39.2 ± 7.0</td><td>32.2 ± 5.9</td></tr>
</table>
値は平均値 ± 標準誤差を示す。</td><td>4.2.1.1.10</td></tr>
<tr><td>ヒト好中球走化性反応に対する作用</td><td>ヒト好中球</td><td>*In vitro*
10^{-8}～3×10^{-5} M</td><td>＜好中球走化性に対する抑制作用＞
<table>
<tr><th rowspan="2">被験物質</th><th rowspan="2">濃度（μM）</th><th colspan="2">好中球走化性に対する抑制率（%）</th></tr>
<tr><th>PAF</th><th>LTB_4</th></tr>
<tr><td>ルパタジン</td><td>10</td><td>85.9 ± 5.4</td><td>51.7 ± 15.6</td></tr>
<tr><td>ロラタジン</td><td>10</td><td>43.3 ± 10.3</td><td>26.5 ± 8.2</td></tr>
<tr><td>セチリジン</td><td>10</td><td>1.6 ± 27.0***</td><td>28.6 ± 11.0</td></tr>
<tr><td>ミゾラスチン</td><td>10</td><td>24.2 ± 6.6*</td><td>30.5 ± 9.8</td></tr>
<tr><td>フェキソフェナジン</td><td>10</td><td>12.0 ± 12.6**</td><td>30.0 ± 11.3</td></tr>
</table>
値は 3～6 試験の平均値 ± 標準誤差を示す。
* p＜0.05, ** p＜0.01, *** p＜0.001（ルパタジン投与群との比較、Bonferroni Multiple Comparison test）</td><td>4.2.1.1.11</td></tr>
</table>

a：ルパタジンフマル酸塩はルパタジンと表記し、投与量（濃度）はフマル酸塩換算量とした。

2.6.3.2　効力を裏付ける試験（5/15）

<table>
<tr><th>試験の種類</th><th>種／系統</th><th>投与方法・用量 [a]</th><th>結果 [a]</th><th>資料番号</th></tr>
<tr><td>イヌ皮膚肥満細胞における脱顆粒抑制作用</td><td>イヌ皮膚肥満細胞／雑種</td><td>In vitro
10^{-7}～10^{-4} M</td><td>＜抗原誘発ヒスタミン遊離抑制作用（IC_{50}, μM）＞
ルパタジン：3、ロラタジン：19</td><td>4.2.1.1.12
参考資料</td></tr>
<tr><td>イヌ皮膚肥満細胞からのヒスタミン遊離及びヒト肥満細胞株からの TNF-α 遊離抑制作用</td><td>イヌ皮膚肥満細胞、HMC-1</td><td>In vitro
10^{-7}～3×10^{-5} M</td><td>＜イヌ皮膚肥満細胞におけるヒスタミン遊離抑制作用（IC_{50}, μM）＞
ルパタジン：6.1、ロラタジン：9.6
＜HMC-1 における TNF-α 遊離抑制作用（IC_{50}, μM）＞
ルパタジン：6.8、ロラタジン：8.7</td><td>4.2.1.1.13
参考資料</td></tr>
<tr><td colspan="5">In vivo 抗ヒスタミン作用及び PAF 拮抗作用</td></tr>
<tr><td>ラットにおけるヒスタミン及び PAF 誘発足蹠浮腫に対する作用</td><td>雄性ラット/SD</td><td>経口
0.1～30 mg/kg
（n = 5）</td><td>＜ヒスタミン及び PAF 誘発足蹠浮腫に対する作用＞
<table>
<tr><th rowspan="2">被験物質</th><th colspan="2">足蹠浮腫に対する ID_{30}（mg/kg）</th></tr>
<tr><th>ヒスタミン</th><th>PAF</th></tr>
<tr><td>ルパタジン</td><td>1.7</td><td>5.6</td></tr>
</table>
＜その他の投与物質における抗ヒスタミン及び抗 PAF 活性＞
<table>
<tr><th rowspan="2">被験物質</th><th rowspan="2">投与量
（mg/kg）</th><th colspan="2">足蹠浮腫に対する抑制率（%）</th></tr>
<tr><th>ヒスタミン</th><th>PAF</th></tr>
<tr><td>ロラタジン</td><td>10</td><td>69.6</td><td>0</td></tr>
<tr><td>セチリジン</td><td>10</td><td>44.9</td><td>NT</td></tr>
<tr><td>エバスチン</td><td>10</td><td>32.1</td><td>29.9</td></tr>
<tr><td>SCH-37370</td><td>10</td><td>47.7</td><td>45.6</td></tr>
<tr><td>WEB-2086</td><td>10</td><td>17.9</td><td>64.5</td></tr>
</table>
NT：測定せず</td><td>4.2.1.1.14</td></tr>
</table>

a：ルパタジンフマル酸塩はルパタジンと表記し、投与量（濃度）はフマル酸塩換算量とした。

2.6.3.2　効力を裏付ける試験（6/15）

<table>
<tr><th>試験の種類</th><th>種／系統</th><th>投与方法・用量 [a]</th><th>結果 [a]</th><th>資料番号</th></tr>
<tr><td>ラットにおけるヒスタミン及び PAF 誘発血管透過性に対する作用</td><td>雄性ラット/SD</td><td>経口
0.001～20 mg/kg
（n = 4）</td><td>＜ヒスタミン及び PAF 誘発血管透過性に対する作用＞
<table>
<tr><th rowspan="2">被験物質</th><th colspan="2">血管透過性に対する ID_{50}（mg/kg）</th></tr>
<tr><th>ヒスタミン</th><th>PAF</th></tr>
<tr><td>ルパタジン</td><td>0.012</td><td>0.53</td></tr>
<tr><td>ロラタジン</td><td>1.38</td><td>2.36</td></tr>
</table>
値は 1～4 試験の平均値を示す。

＜その他の投与物質における抗ヒスタミン及び抗 PAF 活性＞
<table>
<tr><th rowspan="2">被験物質</th><th rowspan="2">投与量
（mg/kg）</th><th colspan="2">血管透過性に対する抑制率（%）</th></tr>
<tr><th>ヒスタミン</th><th>PAF</th></tr>
<tr><td>セチリジン</td><td>10</td><td>87.1</td><td>29.7</td></tr>
<tr><td>エバスチン</td><td>10</td><td>67.6</td><td>17.4</td></tr>
<tr><td>SCH-37370</td><td>10</td><td>80.7</td><td>49.9</td></tr>
<tr><td>WEB-2086</td><td>10</td><td>5.9</td><td>78.7</td></tr>
<tr><td>UR-12670</td><td>1</td><td>68.9</td><td>82.3</td></tr>
</table>
値は 1～2 試験の平均値を示す。</td><td>4.2.1.1.15</td></tr>
</table>

a：ルパタジンフマル酸塩はルパタジンと表記し、投与量（濃度）はフマル酸塩換算量とした。

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（7/15）

<table>
<tr><th>試験の種類</th><th>種／系統</th><th>投与方法・用量 a</th><th>結果 a</th><th>資料番号</th></tr>
<tr><td>モルモットにおけるヒスタミン及び PAF 誘発結膜炎に対する作用</td><td>雌性モルモット
/Dunkin-Hartley</td><td>経口
0.5～10 mg/kg、
点眼
0.0005～0.01%
（n＝4～25）</td><td>＜ヒスタミン誘発結膜炎に対する作用＞
<table><tr><th rowspan="2">被験物質</th><th colspan="2">ID_{50}</th></tr><tr><th>経口（mg/kg）</th><th>点眼（%）</th></tr><tr><td>ルパタジン</td><td>1.36</td><td>0.0016</td></tr><tr><td>ロラタジン</td><td>0.50</td><td>0.012</td></tr><tr><td>レボカバスチン</td><td>＜0.1</td><td>＜0.001</td></tr></table>ヒスタミン点眼後 30 分での結果を示す。</td><td>4.2.1.1.16</td></tr>
<tr><td></td><td>雌性モルモット
/Dunkin-Hartley</td><td>点眼
0.05～0.2%
（n＝4～24）</td><td>＜PAF 誘発結膜炎に対する作用＞
<table><tr><th>被験物質</th><th>投与量
（%）</th><th>投与後 30 分の結膜損傷
トータルスコア</th></tr><tr><td>溶媒対照</td><td>0</td><td>6.4</td></tr><tr><td>ルパタジン</td><td>0.1</td><td>4.2*</td></tr><tr><td>ロラタジン</td><td>0.1</td><td>6.0</td></tr><tr><td>レボカバスチン</td><td>0.1</td><td>5.8</td></tr></table>* p＜0.05（対照群との比較、Kruskal-Wallis test）</td><td>4.2.1.1.17</td></tr>
<tr><td>マウスにおける PAF 誘発致死に対する作用</td><td>雄性マウス/Swiss</td><td>経口：1～10 mg/kg、
静脈内：0.05～1 mg/kg
（n＝10）</td><td>＜PAF 誘発致死に対する作用（ID_{50}, mg/kg）＞
<u>経口</u>
ルパタジン：2.98, WEB-2086：0.96, SCH-37370：31、ロラタジン：＞30
<u>静脈内</u>
ルパタジン：0.31, WEB-2086：0.084, SCH-37370：1.11、ロラタジン：＞3</td><td>4.2.1.1.18</td></tr>
</table>

a：ルパタジンフマル酸塩はルパタジンと表記し、投与量（濃度）はフマル酸塩換算量とした。

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（8/15）

試験の種類	種／系統	投与方法・用量 [a]	結果 [a]	資料番号
マウス及びラットにおけるエンドトキシン誘発致死に対する作用	雄性マウス/Swiss 雄性ラット/SD	静脈内 マウス：0.5～5 mg/kg（n=10） ラット：0.3～2 mg/kg（n=5）	＜エンドトキシン誘発致死に対する作用（ID_{50}, mg/kg）＞ マウス ルパタジン：1.59, WEB-2086：1.73, SCH-37370：＞10、ロラタジン：＞10、ジフェンヒドラミン：＞10 ラット ルパタジン：0.66, WEB-2086：0.47, SCH-37370：＞5、ロラタジン：＞5、ジフェンヒドラミン：＞5	4.2.1.1.19
ラットにおけるヒスタミン誘発降圧に対する抑制作用	雄性ラット/SD	静脈内 0.32～5 mg/kg（n = 2～27）	＜ヒスタミン誘発降圧に対する抑制作用（ID_{50}, mg/kg）＞ ルパタジン：1.39, SCH-37370：1.94、ロラタジン：4.65	4.2.1.1.20
イヌにおけるヒスタミン及び PAF 誘発皮膚反応に対する作用	イヌ/Beagle	経口 0.3～10 mg/kg（n=6）	＜ヒスタミン及び PAF 誘発反応の膨疹面積に対する最大抑制率（%、括弧内は投与量及び最大抑制到達時間を示す）＞ ヒスタミン ルパタジン：84.72（10 mg/kg, 6 h） PAF ルパタジン：46.75（10 mg/kg, 6 h）	4.2.1.1.21 参考資料

a：ルパタジンフマル酸塩はルパタジンと表記し、投与量（濃度）はフマル酸塩換算量とした（資料番号 4.2.1.1.21 はルパタジン塩酸塩を使用）。

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（9/15）

<table>
<tr><th>試験の種類</th><th>種／系統</th><th>投与方法・用量 [a]</th><th>結果 [a]</th><th>資料番号</th></tr>
<tr><td>イヌにおけるヒスタミン及び PAF 誘発皮膚反応に対する作用（他剤比較）</td><td>イヌ/Beagle</td><td>経口
1 mg/kg
（n=6）</td><td>＜ヒスタミン及び PAF 誘発反応の膨疹面積に対する最大抑制率（%、括弧内は最大抑制到達時間を示す）＞
<u>ヒスタミン</u>
ルパタジン：75.64、ロラタジン：73.05, WEB-2086：11.39（4 h）、SCH-37370：1.55
<u>PAF</u>
ルパタジン：52.22、ロラタジン：9.75, WEB-2086：50.30, SCH-37370：10.73（4 h）</td><td>4.2.1.1.22
参考資料</td></tr>
<tr><td colspan="5">In vivo 抗アレルギー作用</td></tr>
<tr><td>マウスにおける能動アナフィラキシーショックに対する作用</td><td>雄性マウス/Swiss</td><td>経口
3.0～8.0 mg/kg
（n=10）</td><td>＜能動アナフィラキシーショックに対する抑制作用（ID_{50}, mg/kg）＞
ルパタジン：4.76, WEB-2086：0.75, SCH-37370：2.56、テルフェナジン：4.90、ロラタジン：0.78</td><td>4.2.1.1.23</td></tr>
<tr><td>ラットにおける PCA 反応に対する作用</td><td>雄性ラット/SD</td><td>経口
0.5～3 mg/kg
（n = 1～5）</td><td>＜PCA 反応に対する抑制作用＞
<table>
<tr><th>被験物質</th><th>投与量（mg/kg）</th><th>抑制率（%）</th><th>ID_{50}（mg/kg）</th></tr>
<tr><td rowspan="4">ルパタジン</td><td>0.5</td><td>15.7 ± 13.8</td><td rowspan="4">0.97</td></tr>
<tr><td>1</td><td>61.1 ± 4.9</td></tr>
<tr><td>2</td><td>72.6 ± 4.0</td></tr>
<tr><td>3</td><td>88.0 ± 10.9</td></tr>
<tr><td rowspan="4">ロラタジン</td><td>0.5</td><td>1.8 ± 24.9</td><td rowspan="4">2.3</td></tr>
<tr><td>1</td><td>32.1 ± 2.1</td></tr>
<tr><td>2</td><td>33.3 ± 15.7</td></tr>
<tr><td>3</td><td>78.5 ± 10.6</td></tr>
</table>
値は 2 試験の平均値 ± 標準誤差を示す。</td><td>4.2.1.1.24</td></tr>
</table>

a：ルパタジンフマル酸塩はルパタジンと表記し、投与量（濃度）はフマル酸塩換算量とした（資料番号 4.2.1.1.22 はルパタジン塩酸塩を使用）。

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（10/15）

<table>
<tr><th>試験の種類</th><th>種／系統</th><th>投与方法・用量 [a]</th><th>結果 [a]</th><th>資料番号</th></tr>
<tr><td>モルモットにおけるアレルギー性結膜炎に対する作用</td><td>雌性モルモット
/Dunkin-Hartley</td><td>点眼
0.03, 0.1%
（n = 7～14）</td><td>＜アレルギー性結膜炎に対する作用＞
<table>
<tr><th rowspan="2">被験物質</th><th rowspan="2">投与量
(%)</th><th colspan="3">スコア</th></tr>
<tr><th>5 分</th><th>15 分</th><th>30 分</th></tr>
<tr><td>溶媒対照</td><td>0</td><td>4.4 ± 1.08</td><td>6.8 ± 1.60</td><td>7.3 ± 1.37</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ルパタジン</td><td>0.03</td><td>2.6 ± 0.75**</td><td>4.3 ± 1.27*</td><td>4.4 ± 1.22**</td></tr>
<tr><td>0.1</td><td>2.1 ± 1.38***</td><td>3.2 ± 1.42***</td><td>3.6 ± 1.80***</td></tr>
<tr><td>ロラタジン</td><td>0.1</td><td>2.7 ± 1.38</td><td>5.1 ± 1.86</td><td>5.9 ± 1.95</td></tr>
</table>
値は平均値 ± 標準偏差を示す。
*p＜0.05, **p＜0.01, ***p＜0.001（対照群との比較、Kruskal-Wallis test）</td><td>4.2.1.1.25</td></tr>
</table>

a：ルパタジンフマル酸塩はルパタジンと表記し、投与量（濃度）はフマル酸塩換算量とした。

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（11/15）

<table>
<tr><th>試験の種類</th><th>種／系統</th><th>投与方法・用量 [a]</th><th>結果 [a]</th><th>資料番号</th></tr>
<tr><td>モルモットにおける卵白アルブミン誘発アレルギー性喘息に対する作用</td><td>雌性モルモット/Dunkin-Hartley</td><td>経口
10 mg/kg
（n = 14～60）</td><td>＜気管支喘息のアレルギー症状に対する作用＞
<table>
<tr><th rowspan="2">被験物質</th><th rowspan="2">投与量
（mg/kg）</th><th colspan="5">アレルギー症状</th></tr>
<tr><th>呼吸困難</th><th>チアノーゼ</th><th>気管支収縮</th><th>死亡</th><th>死亡（可能性あり）</th></tr>
<tr><td>溶媒対照</td><td>0</td><td>56/60</td><td>53/60</td><td>37/60</td><td>10/60</td><td>22/60</td></tr>
<tr><td>ルパタジン</td><td>10</td><td>3/28***</td><td>3/28***</td><td>0/28***</td><td>4/28</td><td>4/28*</td></tr>
<tr><td>ロラタジン</td><td>10</td><td>0/22***</td><td>0/22***</td><td>0/22***</td><td>1/22</td><td>1/22**</td></tr>
<tr><td>セチリジン</td><td>10</td><td>2/18***</td><td>1/18***</td><td>1/18***</td><td>0/18</td><td>0/18**</td></tr>
<tr><td>デキサメサゾン</td><td>10</td><td>13/18*</td><td>13/18</td><td>7/18</td><td>4/18</td><td>5/18</td></tr>
</table>
値は、症状が認められた動物数／試験動物数を示す。
*p＜0.05, **p＜0.01, ***p＜0.001（対照群との比較、Fischer’s test）

＜気管支肺胞洗浄液の色調及び細胞数に対する影響＞
<table>
<tr><th>被験物質</th><th>投与量
（mg/kg）</th><th>色調総スコア
（0～3）</th><th>白血球数
（× 10^6）</th><th>好酸球数
（× 10^6）</th><th>好酸球%</th></tr>
<tr><td>溶媒対照</td><td>0</td><td>1.28 ± 0.14</td><td>9.4 ± 0.6</td><td>3.1 ± 0.3</td><td>32.6 ± 1.9</td></tr>
<tr><td>ルパタジン</td><td>10</td><td>0***</td><td>9.4 ± 0.8</td><td>2.1 ± 0.3</td><td>21.4 ± 2.1*</td></tr>
<tr><td>ロラタジン</td><td>10</td><td>0.19 ± 0.11***</td><td>8.4 ± 0.8</td><td>1.8 ± 0.3</td><td>19.9 ± 2.4*</td></tr>
<tr><td>セチリジン</td><td>10</td><td>0.06 ± 0.06***</td><td>10.1 ± 0.6</td><td>4.5 ± 0.5</td><td>44.8 ± 4.2</td></tr>
<tr><td>デキサメサゾン</td><td>10</td><td>0.71 ± 0.22</td><td>6.8 ± 0.7</td><td>1.1 ± 0.3**</td><td>15.3 ± 2.4***</td></tr>
</table>
値は平均値 ± 標準誤差を示す。
*p＜0.05, **p＜0.01, ***p＜0.001（対照群との比較、Dunn’s test）</td><td>4.2.1.1.26</td></tr>
</table>

a：ルパタジンフマル酸塩はルパタジンと表記し、投与量（濃度）はフマル酸塩換算量とした。

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（12/15）

試験の種類	種／系統	投与方法・用量 [a]	結果 [a]	資料番号
マウスにおける compound 48/80 誘発致死に対する作用	雄性マウス/Swiss	経口 1～5 mg/kg （n = 10）	＜compound 48/80 誘発致死に対する作用（ID_{50}, mg/kg）＞ ルパタジン：2.6、テルフェナジン：3.6、エバスチン：5.2、ロラタジン：5.4, SCH-37370：7.6	4.2.1.1.27
イヌにおける回虫抽出物誘発皮膚反応に対する作用	イヌ/Beagle	経口 0.1～10 mg/kg （n = 5）	＜回虫抽出物誘発皮膚反応の膨疹面積に対する最大抑制率（%、括弧内は投与量及び最大抑制到達時間を示す）＞ ルパタジン：83.76（10 mg/kg, 2 h）、ロラタジン：66.40（10 mg/kg, 4 h）	4.2.1.1.28 参考資料
代謝物の薬理作用				
H_1 受容体結合試験	モルモット小脳膜標品/Dunkin-Hartley	*In vitro* ルパタジン、UR-12788：2×10^{-10}～10^{-5} M UR-12605：10^{-8}～2×10^{-5} M UR-12766, UR-12767, UR-12790, UR-12335：10^{-9}～10^{-5} M	＜H_1 受容体に対する結合親和性（Ki^{app}, nM）及び結合阻害活性（IC_{50}, nM）、3～7 試験の平均値＞ Ki^{app} ルパタジン：26.2, UR-12605：274.4, UR-12766：73.2, UR-12767：51.9, UR-12788：52.3, UR-12790：22.0, UR-12335：＞1000、ロラタジン：196.9、フェキソフェナジン：266.1 IC_{50} ルパタジン：43.1, UR-12605：450.5, UR-12766：120.2, UR-12767：85.2, UR-12788：85.9, UR-12790：36.2, UR-12335：＞1000、ロラタジン：323.2、フェキソフェナジン：436.8	4.2.1.1.29

a：ルパタジンフマル酸塩はルパタジンと表記し、投与量（濃度）はフマル酸塩換算量とした。

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（13/15）

試験の種類	種／系統	投与方法・用量 [a]	結果 [a]	資料番号
モルモット摘出回腸のヒスタミン収縮に対する作用	モルモット摘出回腸 標本/Dunkin-Hartley	*In vitro* ルパタジン： 5×10^{-9}～10^{-7} M UR-12605： 10^{-7}～5×10^{-7} M UR-12790： 10^{-8}～5×10^{-8} M UR-12766： 10^{-8}～3×10^{-7} M UR-12767： 10^{-8}～5×10^{-7} M UR-12788：10^{-8}～10^{-7} M UR-12335：10^{-7}～10^{-5} M UR-12333, UR-12783： 10^{-7}～10^{-6} M	＜ヒスタミン誘発収縮反応抑制作用（IC_{50}, nM）＞ ルパタジン：44, UR-12605：285, UR-12790：22, UR-12766：99, UR-12767：83, UR-12788：45, UR-12335：＞10000, UR-12333：＞1000, UR-12783：＞1000、ミゾラスチン：27、フェキソフェナジン：210	4.2.1.1.3

a：ルパタジンフマル酸塩はルパタジンと表記し、投与量（濃度）はフマル酸塩換算量とした。

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（14/15）

試験の種類	種／系統	投与方法・用量 [a]	結果 [a]	資料番号
PAF 誘発ウサギ血小板凝集に対する作用	ウサギ多血小板血漿/NZW	*In vitro* ルパタジン： 10^{-6}～10^{-5} M UR-12333, UR-12783： 10^{-4}～7.14×10^{-4} M UR-12335：2×10^{-4} M UR-12605, UR-12788： 10^{-5}～2×10^{-4} M UR-12766： 5×10^{-5}～4×10^{-4} M UR-12767： 10^{-5}～2×10^{-4} M UR-12790： 10^{-5}～1.5×10^{-4} M	＜PAF 誘発血小板凝集阻害作用（1～3 試験の平均値、IC_{50}, μM）＞ ルパタジン：4.6, UR-12333：＞200, UR-12335：＞200, UR-12605：39.8, UR-12766：133, UR-12767：44.5, UR-12783：＞200, UR-12788：38.5, UR-12790：63.1、ロラタジン：142、セチリジン：＞200、 ミゾラスチン：＞200、フェキソフェナジン：＞200	4.2.1.1.30

a：ルパタジンフマル酸塩はルパタジンと表記し、投与量（濃度）はフマル酸塩換算量とした。

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（15/15）

<table>
<tr><th>試験の種類</th><th>種／系統</th><th>投与方法・用量 [a]</th><th>結果 [a]</th><th>資料番号</th></tr>
<tr><td>ラットにおけるヒスタミン及びPAF誘発足蹠浮腫に対する作用</td><td>雄性ラット/SD</td><td>経口
ルパタジン、UR-12766, UR-12767, UR-12790：
1, 10 mg/kg
UR-12605, UR-12788：
10 mg/kg
（n = 9～10）</td><td>＜ヒスタミン及びPAF誘発足蹠浮腫に対する抑制作用＞
<table>
<tr><th rowspan="2">被験物質</th><th rowspan="2">投与量
（mg/kg）</th><th colspan="2">抑制率（%）</th></tr>
<tr><th>ヒスタミン</th><th>PAF</th></tr>
<tr><td rowspan="2">ルパタジン</td><td>1</td><td>47.7</td><td>20.0</td></tr>
<tr><td>10</td><td>80.3</td><td>42.1</td></tr>
<tr><td>UR-12605</td><td>10</td><td>42.3</td><td>1.1</td></tr>
<tr><td rowspan="2">UR-12766</td><td>1</td><td>－</td><td>19.7</td></tr>
<tr><td>10</td><td>51.2</td><td>22.7</td></tr>
<tr><td rowspan="2">UR-12767</td><td>1</td><td>27.7</td><td>－</td></tr>
<tr><td>10</td><td>41.1</td><td>19.0</td></tr>
<tr><td>UR-12788</td><td>10</td><td>34.6</td><td>7.3</td></tr>
<tr><td rowspan="2">UR-12790</td><td>1</td><td>48.8</td><td>18.1</td></tr>
<tr><td>10</td><td>65.3</td><td>31.3</td></tr>
<tr><td>ロラタジン</td><td>10</td><td>82.9</td><td>8.5</td></tr>
<tr><td>セチリジン</td><td>10</td><td>62.6</td><td>16.9</td></tr>
<tr><td>フェキソフェナジン</td><td>10</td><td>48.1</td><td>7.3</td></tr>
<tr><td>エバスチン</td><td>10</td><td>47.8</td><td>17.3</td></tr>
<tr><td>ミゾラスチン</td><td>10</td><td>49.3</td><td>18.6</td></tr>
<tr><td>SCH-37370</td><td>10</td><td>34.2</td><td>33.4</td></tr>
<tr><td>UR-12670</td><td>10</td><td>37.3</td><td>78.0</td></tr>
</table>
－：試験せず
値は2試験の平均値を示す。</td><td>4.2.1.1.31</td></tr>
</table>

a：ルパタジンフマル酸塩はルパタジンと表記し、投与量（濃度）はフマル酸塩換算量とした。

2.6.3.3 副次的薬理試験

試験の種類	種／系統	投与方法・用量 [a]	結果 [a]	資料番号
ムスカリン受容体結合試験	ヒト遺伝子組換え CHO 細胞	*In vitro* ルパタジン：10^{-8}～10^{-6} M	＜ムスカリン受容体に対する結合阻害活性（IC_{50} 及び Ki, nM）、2 試験の平均値＞ IC_{50} ＜M_1＞ルパタジン：239、デスロラタジン：53、＜M_2＞ルパタジン：263、デスロラタジン：20、＜M_3＞ルパタジン：＞1000、デスロラタジン：321、＜M_4＞ルパタジン：330、デスロラタジン：99、＜M_5＞ルパタジン：＞1000、デスロラタジン：251 Ki ＜M_1＞ルパタジン：202、デスロラタジン：45、＜M_2＞ルパタジン：179、デスロラタジン：14、＜M_3＞ルパタジン：－（算出できず）、デスロラタジン：229、＜M_4＞ルパタジン：147、デスロラタジン：44、＜M_5＞ルパタジン：－（算出できず）、デスロラタジン：151	4.2.1.2.1

a：ルパタジンフマル酸塩はルパタジンと表記し、投与量（濃度）はフマル酸塩換算量とした。

2.6.3.4 安全性薬理試験（1/4）

評価対象となる系 [a]	種／系統	投与方法	投与量・適用濃度 [b]	性別／例数	特記すべき所見 [b]	GLP適用	資料番号
中枢神経系に及ぼす影響							
マウスの一般症状に及ぼす影響	マウス/CD-1	経口	1, 10, 100 mg/kg	M/6	影響なし	適	4.2.1.3.1
マウスの自発運動量に及ぼす影響	マウス/CD-1	経口	1, 10, 100 mg/kg	M/6	1, 10 mg/kg：影響なし 100 mg/kg：自発運動量の有意な低下	適	4.2.1.3.2
マウスのペンチレンテトラゾール誘発痙攣に及ぼす影響	マウス/CD-1	経口	1, 10, 100 mg/kg	M/6	抗痙攣作用なし	適	4.2.1.3.3
	マウス/CD-1	経口	1, 10, 100 mg/kg	M/6	痙攣誘発作用なし	適	4.2.1.3.4
マウスのヘキソバルビタール睡眠に及ぼす影響	マウス/CD-1	経口	1, 10, 100 mg/kg	M/6	1, 10 mg/kg：影響なし 100 mg/kg：睡眠時間の延長	適	4.2.1.3.5
マウスのエタノール睡眠に及ぼす影響	マウス/CD-1	経口	1, 10, 100 mg/kg	M/6	1, 10 mg/kg：影響なし 100 mg/kg：睡眠時間の有意な延長	適	4.2.1.3.6
鎮痛作用							
マウスにおける酢酸ライジング試験	マウス/CD-1	経口	1, 10, 100 mg/kg	M/6～8	鎮痛作用なし	適	4.2.1.3.7
ラットにおけるテールフリック試験	ラット/CD（SD）BR（VAF plus）	経口	1, 10, 100 mg/kg	M/6	鎮痛作用なし	適	4.2.1.3.8
鎮静作用	カニクイザル	経口	10, 30, 90 mg/kg	M/3, F/3	10 mg/kg：影響なし 30, 90 mg/kg：ジフェンヒドラミン（10 mg/kg 経口）と同様の鎮静作用を示した	適	4.2.1.3.9

a：安全性薬理試験ガイドライン施行以前に一般薬理試験として実施した。

b：ルパタジンフマル酸塩はルパタジンと表記し、投与量（濃度）はフマル酸塩換算量とした。

2.6.3.4 安全性薬理試験（2/4）

評価対象となる系 [a]	種／系統	投与方法	投与量・適用濃度 [b]	性別／例数	特記すべき所見 [b]	GLP適用	資料番号
心血管系に及ぼす影響							
hERG チャネルに及ぼす影響	hERG 導入 HEK293 細胞	*In vitro*	ルパタジン：0.01～10 μM UR-12335：1～10 μM UR-12788：1 μM	4～5	ルパタジン：1 μM 以上でテール電流（IC_{25}：0.7 μM, IC_{50}：8.1 μM）、3 μM 以上で外向き電流を有意に抑制（IC_{25}：0.9 μM） UR-12788：1 μM で外向き電流を 16.9%、テール電流を 15.2%抑制（対照群と有意差なし） UR-12335：10 μM で外向き電流を 32.8%、テール電流を 33.6%抑制（対照群と有意差あり）	適	4.2.1.3.10
イヌプルキンエ線維活動電位に及ぼす影響	イヌ摘出プルキンエ線維/Beagle	*In vitro*	ルパタジン、UR-12788：10^{-7}～10^{-5} M UR-12335：10^{-6}～10^{-4} M	2, 6	ルパタジン：10^{-5} M で APD_{50} 短縮（12 ppm） UR-12788：10^{-5} M で APD_{70} 及び APD_{90} をわずかに延長（12 ppm） UR-12335：影響なし	適	4.2.1.3.11
イヌプルキンエ線維活動電位に及ぼす影響－低カリウム条件下－	イヌ摘出プルキンエ線維/Beagle	*In vitro*	ルパタジン、UR-12788：10^{-7}～10^{-5} M UR-12335：10^{-6}～10^{-4} M	3	ルパタジン：10^{-5} M で APD_{90} をわずかに延長 UR-12788：10^{-5} M で APD_{70} 及び APD_{90} をわずかに延長 UR-12335：10^{-4} M で APD_{90} をわずかに延長	適	4.2.1.3.12
麻酔ラットの心血行動態に及ぼす影響	ラット/SD	静脈内	ルパタジン：30 mg/kg UR-12790：10 mg/kg	M/4～24	ルパタジン：一過性の平均血圧低下、心拍数の有意な減少、QTc 及び PR 間隔に影響なし UR-12790：影響なし	非適	4.2.1.3.13

a：安全性薬理試験ガイドライン施行以前に一般薬理試験として実施した。

b：ルパタジンフマル酸塩はルパタジンと表記し、投与量（濃度）はフマル酸塩換算量とした。

2.6.3.4 安全性薬理試験（3/4）

評価対象となる系 [a]	種／系統	投与方法	投与量・適用濃度 [b]	性別／例数	特記すべき所見 [b]	GLP適用	資料番号
麻酔モルモットの血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響	モルモット/Dunkin-Hartley	静脈内	30 mg/kg	F/10	血圧、心拍数及び心電図に影響なし	非適	4.2.1.3.14
麻酔イヌの心血行動態に及ぼす影響	イヌ/Beagle	静脈内	0.2, 2, 20 mg/kg	M/3	0.2, 2 mg/kg：影響なし 20 mg/kg：左心室内圧最大立ち上がり速度の増加、軽度の血圧低下及び心拍数増加（左心室内圧、末梢血流量、末梢血管抵抗及び心電図に影響なし）	適	4.2.1.3.15
呼吸器系に及ぼす影響							
麻酔イヌの呼吸器パラメーターに及ぼす影響	イヌ/Beagle	静脈内	0.2, 2, 20 mg/kg	M/3	0.2, 2 mg/kg：影響なし 20 mg/kg：呼吸数及び一回換気量の増加（投与後 30～60 分には回復）	適	4.2.1.3.15
腎／泌尿器系に及ぼす影響							
ラットの尿量及び電解質に及ぼす影響	ラット/CD（SD）BR（VAF plus）	経口	1, 10, 100 mg/kg	M/6	1, 10 mg/kg：影響なし 100 mg/kg：Cl^-及びK^+減少（3 h）、無機リン及び尿量増加（24 h）（いずれも有意差あり）	適	4.2.1.3.16
自律神経系に及ぼす影響							
モルモット摘出回腸に及ぼす影響	モルモット摘出回腸標本/Dunkin-Hartley	*In vitro*	0.2, 2, 20 μg/mL	6	アセチルコリン収縮：20 μg/mL で有意に抑制 ヒスタミン収縮：2 μg/mL 以上で有意に抑制 塩化バリウム収縮：影響なし	適	4.2.1.3.17

a：安全性薬理試験ガイドライン施行以前に一般薬理試験として実施した。

b：ルパタジンフマル酸塩はルパタジンと表記し、投与量（濃度）はフマル酸塩換算量とした。

2.6.3.4 安全性薬理試験（4/4）

評価対象となる系 [a]	種／系統	投与方法	投与量・適用濃度 [b]	性別／例数	特記すべき所見 [b]	GLP適用	資料番号
胃腸管系に及ぼす影響							
ラットの炭末輸送能に及ぼす影響	ラット/CD（SD）BR（VAF Plus）	経口	1, 10, 100 mg/kg	M/6	1, 10 mg/kg：影響なし 100 mg/kg：消化管運動の有意な低下	適	4.2.1.3.18
血液系に及ぼす影響							
マウスの出血時間に及ぼす影響	マウス/CD-1	経口	1, 10, 100 mg/kg	M/6	影響なし	適	4.2.1.3.19
ウサギにおける血液学的検査	ウサギ/NZW	経口	1, 10, 100 mg/kg	M/6	1, 10, 100 mg/kg：ヘマトクリット値の有意な減少 100 mg/kg：平均赤血球ヘモグロビン濃度上昇、単球の割合増加（いずれも軽度）	適	4.2.1.3.20
抗コリン作用							
マウスにおけるフィゾスチグミン誘発致死に対する影響	マウス/Swiss	経口	100, 300 mg/kg	M/10	影響なし	非適	4.2.1.3.21
イヌにおける抗コリン作用	イヌ/Beagle	経口	1.25, 7, 40 mg/kg	M/2～6	1.25, 7 mg/kg：影響なし 40 mg/kg：鼻汁及び結膜分泌物の減少、一過性の瞳孔反射及び瞳孔径の減少	非適	4.2.1.3.22

a：安全性薬理試験ガイドライン施行以前に一般薬理試験として実施した。

b：ルパタジンフマル酸塩はルパタジンと表記し、投与量（濃度）はフマル酸塩換算量とした。

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

評価対象となる系	種／系統	投与方法	投与量・適用濃度 [a]	性別／例数	特記すべき所見	資料番号
QT 間隔及び心拍数に対するケトコナゾール併用投与の影響	モルモット /Dunkin-Hartley	経口	120 mg/kg（ケトコナゾール 60 mg/kg 併用投与）	MF/5～6	ケトコナゾールの併用投与による QTc 間隔の延長は認められなかった。	4.2.1.4.1

a：ルパタジンフマル酸塩の投与量（濃度）はフマル酸塩換算量とした。