目次

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要 5
2.7.1.1　背景及び概観 5
2.7.1.1.1　生体試料を用いた分析法（血漿中濃度） 6
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 9
2.7.1.2.1　ルパタジン錠 10 mg の *in vitro* 溶出試験 9
2.7.1.2.2　健康被験者にルパタジン 10 mg の経口液剤及び経口錠剤を投与したときのバイオアベイラビリティ試験（試験番号 UR/FC[redacted]/I-02、2.7.6.1、参考資料） 9
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 11
2.7.1.4　付録 12

化学構造式一覧

- ルパタジン

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

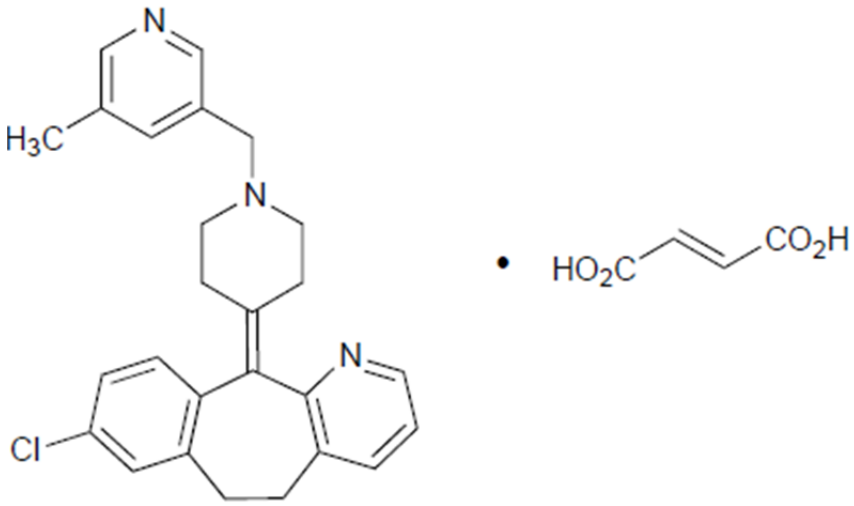
（2） 化学名：

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

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

（4） 分子量：532.03

（5） 化学構造式：



- デスロラタジン（BCP）

（1） 一般名（JAN）：デスロラタジン（Desloratadine）

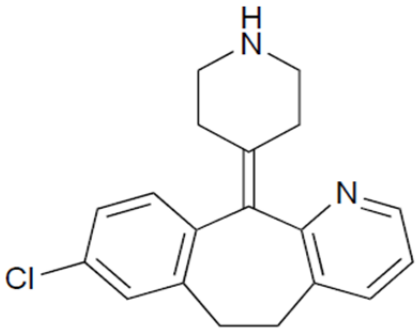
（2） 化学名：

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

（3） 分子式：$C_{19}H_{19}C1N_2$

（4） 分子量：310.82

（5） 化学構造式：



- 3-ヒドロキシデスロラタジン（BCP-OH）

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

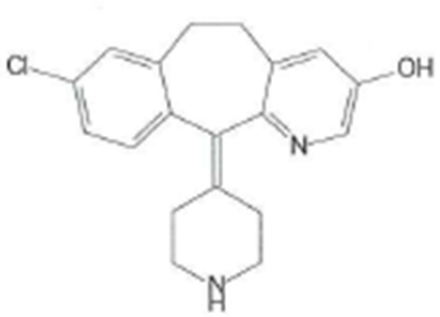
（2） 化学名（IUPAC）：

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

（3） 分子式：$C_{19}H_{19}ClN_2O$

（4） 分子量：326.82

（5） 化学構造式：



用語及び略語一覧

略語	定義	定義（日本語）
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
AUC	Area under the concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under concentration-time curve up to t (last determination)	投与開始から最後の定量可能濃度までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BCP	Desloratadine	デスロラタジン
BCP-OH	3-Hydroxydesloratadine	3-ヒドロキシデスロラタジン
C_{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
[redacted]	[redacted]	－
FDA	US Food Drug Administration	米国食品医薬品局
[redacted]	[redacted]	[redacted]
HPLC	High-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
LC/MS/MS	Liquid chromatography tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー／タンデムマススペクトロメトリー
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
[redacted]	[redacted]	[redacted]
PAF	Platelet-Activating Factor	血小板活性化因子
QT	QT interval. Time interval time between Q and T wave in the heart's electrical cycle	QT 間隔。心臓の電気周期における Q 波から T 波までの時間
QTc	QT Corrected (corrected QT interval)	補正 QT 間隔
QTcI	－	個体別の補正式を用いて補正した QT 間隔
$t_{1/2}$	Terminal half-life	消失半減期
t_{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
[redacted]	[redacted]	－

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

2.7.1.1　背景及び概観

ルパタジンは強力な PAF 抑制作用及び抗ヒスタミン作用を有する化合物であり、アレルギー性鼻炎及び蕁麻疹の治療に対し、世界的に広く使用されている。

ルパタジンは、2001 年 7 月にスペインで初めて承認され、これまでにイギリス、フランス、イタリア等の欧州を中心とした世界 80 箇国以上で承認され、アレルギー性鼻炎及び蕁麻疹の治療薬として広く使用されている。本申請における対象製剤であるルパタジン錠 10 mg（フマル酸塩として 12.8 mg。以下特段の記載のない限り、含量はルパタジン遊離塩基を示す）の組成を表 2.7.1.1-1 に示す。

表 2.7.1.1-1　ルパタジン錠 10 mg の組成

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

注）ルパタジンとして 10 mg

ルパタジンとして 10 mg を含有する錠剤開発において、目標とする有効成分の溶出性を有し、良好な安定性を示す最終製剤が調製された。

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

ただし、評価資料である国内で実施した第 III 相試験（2.7.6.28、2.7.6.50、2.7.6.45 及び 2.7.6.51）及び QT/QTcI に対する潜在的影響に加え薬物動態を検討した試験（2.7.6.53）、並びに海外在住日本人の薬物動態試験（2.7.6.12）及び海外で実施した第 III 相試験における治験薬は表 2.7.1.1-1 に示した組成と同様である。

これら試験に加え、バイオアベイラビリティ試験で使用した製剤のロット番号を表 2.7.1.1-2 に示す。

表 2.7.1.1-2　評価資料、海外在住日本人の薬物動態試験、海外での主な第 III 相試験及びバイオアベイラビリティ試験で使用したルパタジン製剤のロット番号

製剤ロット番号（製造場所）	試験番号（試験の Phase、目的）
国内試験	
1401（[redacted]）	TK-041-0101（Phase III、安全性／有効性）
1501（[redacted]）	TK-041-0102（Phase III、安全性／有効性）
1401（[redacted]）	TK-041-0201（Phase III、安全性／有効性）
1401 及び 1501（[redacted]）	TK-041-0202（Phase III、安全性／有効性）
海外試験	
G027（[redacted]）	DC05RUP/I/[redacted]［Phase I、薬物動態（海外在住日本人）］
0904（[redacted]）	IC012RUP/1/[redacted]（Phase I、QT/QTcI、薬物動態）
L06（[redacted]）	UR/FC[redacted]/III-01（Phase III、安全性／有効性）
M01（[redacted]）	UR/FC[redacted]/III-03（Phase III、安全性／有効性）
M01（[redacted]）	UR/FC[redacted]/III-04（Phase III、安全性／有効性）
M02（[redacted]）	UR/FC[redacted]/III-01（Phase III、安全性／有効性）
M02（[redacted]）	UR/FC[redacted]/III-02（Phase III、安全性／有効性）
M02（[redacted]）	UR/FC[redacted]/III-03（Phase III、安全性／有効性）
M02（[redacted]）	UR/FC[redacted]/III-04（Phase III、安全性／有効性）
M02（[redacted]）	UR/FC[redacted]/I-02（バイオアベイラビリティ）
0104（[redacted]）	IC06RUP/3/[redacted]（Phase III、安全性／有効性）
0804（[redacted]）	IC10RUP/3/[redacted]（Phase III、安全性／有効性）

2.7.1.1.1　生体試料を用いた分析法（血漿中濃度）

ルパタジンの未変化体及びその代謝物の濃度測定に用いた分析法は、Consensus Conference of Washington による勧告（Consensus Conference of Washington, 1992）[1)]及び FDA のガイドライン（Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation, FDA, 2001）[2)]に従ってバリデーションを行った（バリデーション試験成績は 5.3.1.4 参照）。

ルパタジンの薬物動態試験に用いた分析法を表 2.7.1.1-3 に示す。

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

表 2.7.1.1-3　ルパタジンの薬物動態試験に用いた分析法

Validation 試験番号（分析法番号）	分析法	分析施設（バリデーションの時期）	LLOQ	分析項目
CIN/T/008	[redacted]	[redacted]（[redacted] 19[redacted]）	0.1 ng/mL	ルパタジン
該当試験：RD 477/20680、RD 477/209[redacted]、RD 477/209[redacted]				
CIN/T/012	HPLC/[redacted]	[redacted]（[redacted] 19[redacted]）	0.5 ng/mL	BCP
該当試験：RD 477/20680、RD 477/209[redacted]、RD 477/209[redacted]				
FC-RUPA-IV-01-01	LC/MS/MS	[redacted]（[redacted] 19[redacted]	0.2 ng/mL	ルパタジン、BCP、総 BCP-OH[a]
該当試験：UR/FC[redacted]/I-02、UR/FC[redacted]/I-03、UR/FC[redacted]/I-04、UR/FC[redacted]/I-01				
FC/[redacted]/009	LC/MS/MS	[redacted]（[redacted] 19[redacted]	0.1 ng/mL	ルパタジン、BCP、フリー体 BCP-OH[b]
該当試験：IC03RUP/I[redacted]、UR/FC[redacted]/1-01、UR/FC[redacted]/I-02				
CIN/351/[redacted]	LC/MS/MS	[redacted]（[redacted] 20[redacted]）	0.1 ng/mL	ルパタジン、BCP、フリー体 BCP-OH[b]
該当試験：IC08RUP/I[redacted]、IC09RUP/I[redacted]				
CIN/357/[redacted]	LC/MS/MS	[redacted]（[redacted] 20[redacted]）	0.1 ng/mL	ルパタジン、BCP、フリー体 BCP-OH[b]
該当試験：IC012RUP/1/[redacted]				
FC/[redacted]/006	LC/MS/MS	[redacted]（[redacted] 20[redacted]）	0.1 ng/mL	ルパタジン、BCP、フリー体 BCP-OH[b]
該当試験：DC05/RUP/I[redacted]、DC01/RUP/I[redacted]				
PBC257-006	LC/MS/MS	[redacted]（[redacted] 20[redacted]）	0.1 ng/mL	ルパタジン、BCP
該当試験：TK-041-0202（国内試験）				

a：総 BCP-OH：フリー体 BCP-OH + グルクロン酸抱合体
b：グルクロン酸非抱合体 BCP-OH

（1）　海外試験

海外での開発初期段階に実施された用量漸増単回投与試験（2.7.6.24）、単回投与試験（2.7.6.13）及び反復投与試験（2.7.6.14）では、分析法 CIN/T/008 を用い、ルパタジンの血漿中濃度を[redacted]にて測定した。これらの試験では、ルパタジンの代謝物である BCP 濃度は、ルパタジン濃度測定用検体とは別の検体及び分析法 CIN/T/012 を用い、[redacted]によるプレカラム誘導体化後、HPLC により測定した。LLOQ は、ルパタジンが 0.1 ng/mL、BCP が 0.5 ng/mL であった。

その後の臨床試験では、LC/MS/MS に分析法が変更され、ルパタジンと BCP 濃度は、同一検体を用いて測定可能となった。また、ルパタジンの代謝物である BCP-OH 濃度についても、同一検体を用いて測定した。

海外の臨床推奨用量である 10 mg を超える用量を用いた薬物動態試験（2.7.6.17、2.7.6.21、2.7.6.19、及び 2.7.6.27）では、ルパタジン及び BCP に加え、酵素加水分解後に BCP-OH 総濃度を測定した。BCP-OH 総濃度はフリー体 BCP-OH 及び UR-12335（BCP-OH のグルクロン酸抱合体）の合計である。ルパタジン、BCP 及び BCP-OH 総濃度は、[redacted]社で開発された分析法 FC-RUPA-IV-01 を用いて測定した。LLOQ は 0.2 ng/mL であった。

その後の臨床試験では、測定技術の発展より、BCP-OH の分離測定が可能となり、FC-RUPA-IV-01 法を変更してフリー体 BCP-OH のみを測定した（2.7.6.18、2.7.6.16 、2.7.6.1、

2.7.6.20、2.7.6.22、2.7.6.53、2.7.6.12 及び 2.7.6.23)。なお、グルクロン酸抱合体については薬理活性を有しないため、測定しないこととした。

この変更により、各化合物に関して、定量範囲は 0.1～10 ng/mL、LLOQ は 0.1 ng/mL まで向上した。

グレープフルーツとの相互作用を検討した試験（2.7.6.18)、高齢者での薬物動態を検討した試験（2.7.6.16)、ルパタジン錠 10 mg の相対的バイオアベイラビリティを検討した試験（2.7.6.1）では、分析法 FC/[redacted]/009 を用いて、ルパタジン、BCP 及びフリー体 BCP-OH 濃度を測定した（LLOQ：0.1 ng/mL)。

FC/[redacted]/009 法での分析単位内及び分析単位間における精度の CV は、ルパタジンで 14.79%以下、BCP で 11.97%以下、フリー体 BCP-OH で 12.10%以下であった。また、分析単位内及び分析単位間における真度の相対誤差は、ルパタジンで± 14.85%、BCP で± 10.80%、フリー体 BCP-OH で± 12.35%以内であり、判定基準を満たし、真度及び精度が確認された。

アジスロマイシン及びフルオキセチンとの相互作用を検討した試験（2.7.6.20 及び 2.7.6.22）では、分析法 CIN/351/[redacted] を用いて、ルパタジン、BCP 及びフリー体 BCP-OH を測定した（LLOQ：0.1 ng/mL)。

ルパタジン 10 mg 及び 100 mg につき、単回及び反復投与後に QT/QTcI に対する潜在的影響を検討すると共に、薬物動態を評価した試験（2.7.6.53）では、分析法 CIN/351/[redacted] を応用した分析法 CIN/357/[redacted] を用いて、ルパタジン、BCP 及びフリー体 BCP-OH 濃度を測定した（LLOQ：0.1 ng/mL)。その結果、それぞれの CV は、ルパタジンで 10.29%以下、BCP で 4.45%以下及びフリー体 BCP-OH で 6.65%以下であった。真度の相対誤差は、ルパタジンで± 3.25%、BCP で± 12.64%及びフリー体 BCP-OH で± 8.38%以内であり、判定基準を満たし、真度が確認された。

海外在住日本人の薬物動態を検討した試験（2.7.6.12）及びミダゾラムとの相互作用を検討した試験（2.7.6.23）では、分析法 FC/[redacted]/006 を用いて、ルパタジン、BCP 及びフリー体 BCP-OH を測定した（LLOQ：0.1 ng/mL)。

分析法 FC/[redacted]/006 での分析単位内及び分析単位間における精度の CV は、ルパタジンで 12.71%以下、BCP で 14.66%以下、BCP-OH で 14.90%以下であった。また、分析単位内及び分析単位間における真度の相対誤差は、ルパタジンで± 12.83%、BCP で± 11.77%、フリー体 BCP-OH で± 10.55%以内であり、判定基準を満たし、真度及び精度が確認された。

なお、マスバランス試験（2.7.6.15）においては、健康被験者を対象とし、放射性標識化合物投与後のルパタジン及びその代謝物を評価したが、これらの測定は LC/MS/MS（バリデーション済）により実施した。

（2） 国内試験

皮膚疾患に伴うそう痒を有する日本人患者 206 例を対象とし、ルパタジンの長期投与試験における安全性を検討すると共に、成人と小児（12～17 歳）の薬物動態プロファイルについて比較した国内試験（2.7.6.51）では、分析法 PBC257-006 を用いて、ルパタジン及び BCP を測定した（LLOQ：0.1 ng/mL)。

分析法 PBC257-006 での真度及び精度（分関単位内及び分析単位間再現性）の結果は、いずれも判定基準を満たし、真度及び精度が確認された。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　ルパタジン錠 10 mg の *in vitro* 溶出試験

ルパタジン錠のバイオアベイラビリティを経口液剤と比較検討する試験（2.7.6.1）で使用するルパタジン錠 10 mg（ロット番号：M02）の *in vitro* での溶出プロファイルを検討した[3)]。試験液には 0.1 mol/L 塩酸を用いた。ルパタジン錠 10 mg の 0.1 mol/L 塩酸中のルパタジン溶出率の推移を表 2.7.1.2-1 に示す。

表 2.7.1.2-1　ルパタジン錠 10 mg の溶出率の推移（*in vitro*）

回数	溶出率（%）			
	#a分後	#b分後	#c 分後	#d分後
1	97.63	95.01	97.75	98.58
2	97.86	98.64	98.57	99.25
3	97.24	100.95	100.98	101.38
4	99.40	99.89	99.75	100.14
5	98.17	99.64	99.58	100.13
6	94.47	101.38	101.34	101.59
7	100.33	100.59	100.47	100.71
8	102.18	102.08	102.12	102.38
9	101.64	101.38	101.18	101.59
10	98.40	99.11	98.89	99.03
11	100.33	100.21	100.23	100.47
12	100.87	100.99	101.09	101.19
平均値	99.04	99.99	100.16	100.54
標準偏差	2.176	1.860	1.292	1.161

ルパタジン錠 10 mg は有効成分のほぼ 100%が #a分以内に溶出したことから、溶出過程が有効成分の吸収に及ぼす影響は少ないことが示された。また、上記ロットと同製造方法にて製造されたルパタジン錠 10 mg（ロット番号：G001）における溶出試験の検討結果から、pH #A において、#b 分間で約 86%、#d 分間で約 95%が溶出した（3.2.P.2.2.3 参照）。

一方、pH #B 下で #d 分間の溶出率は約 78%であり、85%に達しないことから、FDA の Bioavailability Classification System[4)]の基準における速溶性製剤には該当しない。

以上のように、pH #A 以上ではルパタジン錠 10 mg の溶出性は pH に依存するが、胃内 pH 域でルパタジンは #a分以内にほぼ完全に溶出する。このため、本剤の胃内 pH 下での溶出性には問題ないことが示された。

2.7.1.2.2　健康被験者にルパタジン 10 mg の経口液剤及び経口錠剤を投与したときのバイオアベイラビリティ試験（試験番号 UR/FC[redacted]/I-02、2.7.6.1、参考資料）

本試験は、第 I 相、単施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー比較試験で、健康被験者 12 例を対象とし、ルパタジン 10 mg 錠、ルパタジン 10 mg 液（1 mg/mL）及びルパタジン 10 mg 用時調製液（1 mg/mL）を投与（それぞれフマル酸塩として、12.8 mg、以下特段の記載がない限りルパタジン遊離塩基としての含量を示す）し、薬剤の相対的バイオアベイラビリティを評価した。

ルパタジンの錠剤及び用時調製液投与後の血漿中薬物濃度推移を図 2.7.1.2-1 に示す。

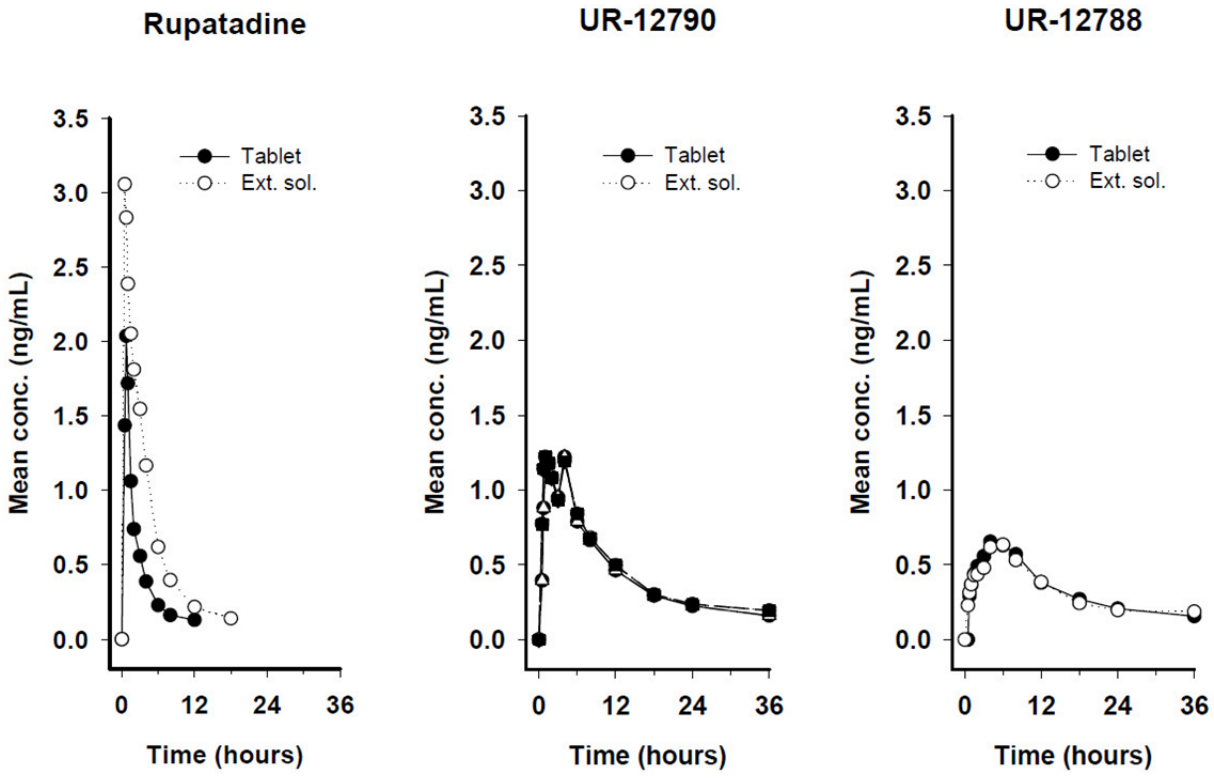


図 2.7.1.2-1　ルパタジンの錠剤及び用時調製液投与後の血漿中薬物濃度推移

［5.3.1.2.1 p.9-11 Fig を改変］

なお、液剤は、成人用として開発を行わなかったため、本項では、選択した開発剤型（錠剤）及び用時調製液の成績のみを記載した。

ルパタジン 10 mg 用時調製液経口投与後のルパタジンの C_{max}（平均値、以下同じ）は 3.40 ng/mL、AUC_{0-t} は 12.21 ng·h/mL、ルパタジンの代謝物である BCP の C_{max} は 1.37 ng/mL、AUC_{0-t} は 17.46 ng·h/mL、BCP-OH の C_{max} は 0.67 ng/mL、AUC_{0-t} は 12.88 ng·h/mL であった。

一方、ルパタジン 10 mg 錠投与後のルパタジンの C_{max}（平均値、以下同じ）は 2.23 ng/mL、AUC_{0-t} は 4.70 ng·h/mL、ルパタジンの代謝物である BCP の C_{max} は 1.33 ng/mL、AUC_{0-t} は 16.67 ng·h/mL、BCP-OH の C_{max} は 0.69 ng/mL、AUC_{0-t} は 13.51 ng·h/mL であった（主要な薬物動態パラメーターは 2.7.1.4 参照）。

投与順序及び時期効果を検討するため、AUC 及び C_{max} について ANOVA を実施した。また、AUC 及び C_{max} の製剤間比（10 mg 錠/10 mg 用時調製液）の信頼区間を算出し、p 値が 0.05 以下であるとき、有意と判定した。

ルパタジン 10 mg 錠の用時調製液に対する相対的バイオアベイラビリティの結果を表 2.7.1.2-2 に示す。

用時調製液投与後のルパタジン濃度は、錠剤投与後に比較し、有意に高く、錠剤の液剤に対するルパタジンの相対的バイオアベイラビリティは 45.2%であった。

表 2.7.1.2-2　ルパタジン 10 mg 錠の用時調製液に対する相対的バイオアベイラビリティ

	ルパタジン	BCP	BCP-OH
例数	12	12	12
平均値	0.4516	1.0351	1.2096
標準偏差	0.2350	0.2722	0.3752
中央値	0.4244	1.0580	1.1193
最小値	0.2386	0.6480	0.6918
最大値	1.0772	1.4963	1.9682

［5.3.1.2.1 p.53-57 Table を改変］

一方、ルパタジンの代謝物は錠剤と用時調製液で同様のプロファイルを示し、製剤間において有意差はなかった。AUC 及び C_{max} に関する製剤間比の 90%信頼区間は、それぞれ、BCP が 85.1～110.0 及び 86.6～111.9、BCP-OH が 98.9～121.9 及び 96.8～112.2 であった。

ルパタジンの吸収はいずれの製剤でも非常に早く、多くの被験者において t_{max} は 1 時間以内であった。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

ルパタジン錠 10 mg を用いた *in vitro* 溶出試験[3)]において、pH #A 以下では、ルパタジンは 5 分以内にほぼ完全に溶出した。0.1 mol/L 塩酸、pH #A 緩衝液及び pH #B 緩衝液を試験液としたとき、ルパタジンの #d 分後の溶出率はそれぞれ約 100、約 95 及び約 78%であった。

pH #A 以上ではルパタジン錠 10 mg の溶出性は pH に依存するが、胃内 pH 域でルパタジンは 5 分以内にほぼ完全に溶出する。このため、本剤の胃内 pH 下での溶出性には問題ないことが示された。さらに、ヒトにおけるオメプラゾール 20 mg 投与後の胃内 pH は 2.6～4.3 と報告[5)]されており、当該 *in vitro* 溶出試験で検討した pH #A よりも低い。このため、オメプラゾール併用時でもルパタジンの投与後 #b 及び #d 分の溶出率は 85 及び 95%を上回ると推察される。このように、標準用量のプロトンポンプ阻害剤の併用がルパタジンの溶出性又は吸収に臨床的に意義のある影響を与える可能性は低いことが示唆された。

また、健康被験者を対象とし、ルパタジン錠剤のバイオアベイラビリティを検討することを目的とした試験（2.7.6.1）において、ルパタジンが速やかに吸収されることが示唆された。

2.7.1.4　付録

表 2.7.1.4-1　バイオアベイラビリティ試験（試験番号 UR/FC[redacted]/I-02）の概略

試験番号（実施国）	主な目的	デザイン	投与法（経口）	例数（男性／女性）対象 平均年齢（範囲）	薬物動態パラメーター［平均値（標準偏差）］			資料番号（参照先）	資料区分
					C_{max}（ng/mL）	t_{max}（h）	AUC_{0-t}（ng·h/mL）		
UR/FC[redacted]/I-02（スペイン）	相対的バイオアベイラビリティ	無作為化、非盲検、クロスオーバー	錠剤 10 mg 単回	12（7/5） 健康成人 25（20-37）	RU:2.23（1.40） BCP:1.33（0.52） BCP-OH:0.69（0.29）	RU:0.79（0.28） BCP:2.59（1.49） BCP-OH:5.00（1.04）	RU:4.70（2.22） BCP:16.67（7.28） BCP-OH:13.51（5.07）	5.3.1.2.1 (2.7.6.1)	参考
			被験液剤 10 mg 単回		RU:2.33（0.77） BCP:1.49（0.76） BCP-OH:0.69（0.25）	RU:0.79（0.42） BCP:1.50（0.94） BCP-OH:4.92（1.17）	RU:8.81（3.47） BCP: 18.40（10.04） BCP-OH:14.00（7.19）		
			用時調製液 10 mg 単回		RU:3.40（2.11） BCP:1.37（0.51） BCP-OH:0.67（0.29）	RU:0.90（0.70） BCP:2.25（1.57） BCP-OH:5.17（1.34）	RU:12.21（5.56） BCP:17.46（7.56） BCP-OH:12.88（6.45）		

RU = ルパタジン

表 2.7.1.4-2　*in vitro* 溶出試験 [3)] の概略

薬剤（ロット番号）	剤型	Condition	数量	経過時間 溶出率［平均値（範囲）］				資料番号	資料区分
				#a 分	#b 分	#c 分	#d 分		
ルパタジン錠 10 mg （M02）	錠剤	Equipment：ERWEKA DT6 device with 6 wells and paddles 溶媒：0.1 N 塩酸 温度：37 ± 0.5℃ 回転速度：50 rpm	12 錠	99.04 （94.47–102.18）	99.99 （95.01–102.08）	100.16 （97.75–102.12）	100.54 （98.58–102.38）	5.4.21	参考

#新薬承認情報提供時に置き換え

目次

2.7.2.1 背景及び概観 10
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 10
2.7.2.1.2 臨床薬理試験及び臨床薬力学試験 11
2.7.2.1.2.1 臨床薬理試験 11
2.7.2.1.2.2 臨床薬力学試験 16
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 19
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 19
2.7.2.2.1.1 血漿タンパク結合試験 19
2.7.2.2.1.2 ヒト生体試料を用いた肝代謝及び薬物相互作用 19
2.7.2.2.2 薬物動態 24
2.7.2.2.2.1 日本人での薬物動態 24
2.7.2.2.2.2 外国人での薬物動態 31
2.7.2.2.3 内因性要因の検討 39
2.7.2.2.3.1 健康高齢被験者及び健康若年被験者にルパタジン 10 mg を反復経口投与したときの薬物動態を評価する第 I 相、非盲検試験（試験番号 UR/FC[redacted]/I-01、2.7.6.16、参考資料） 39
2.7.2.2.3.2 皮膚疾患に伴うそう痒を対象とした長期投与試験（試験番号 TK-041-0202、2.7.6.51、評価資料） 41
2.7.2.2.4 外因性要因の検討 42
2.7.2.2.4.1 健康被験者に空腹時又は非空腹時にルパタジン 20 mg を単回経口投与したときの薬物動態を評価する試験（試験番号 UR/FC[redacted]/I-02、2.7.6.17、参考資料） 42
2.7.2.2.5 相互作用 43
2.7.2.2.5.1 健康被験者にルパタジン 10 mg を投与したときの薬物動態とグレープフルーツジュースとの相互作用を検討する、非盲検、無作為、2 群 2 期クロスオーバー試験（試験番号 IC03RUP/I[redacted]、2.7.6.18、参考資料） 43
2.7.2.2.5.2 健康被験者にルパタジン及びエリスロマイシンを反復経口投与したときの薬物相互作用を評価する試験（試験番号 UR/FC[redacted]/I-04、2.7.6.19、参考資料） 44
2.7.2.2.5.3 健康被験者にルパタジン 10 mg 及びアジスロマイシンを併用投与したときの薬物動態及び安全性を評価する試験（試験番号 IC08RUP/1[redacted]、2.7.6.20、参考資料） 44
2.7.2.2.5.4 健康被験者にルパタジン及びケトコナゾールを反復経口投与したときの薬物動態相互作用を評価する試験（試験番号 UR/FC[redacted]/I-03、2.7.6.21、参考資料） 45

2.7.2.2.5.5 健康被験者にルパタジン 10 mg 及びフルオキセチンを併用投与したときの薬物動態及び安全性を評価する試験（試験番号 IC09RUP/1/[redacted]、2.7.6.22、参考資料） 45
2.7.2.2.5.6 健康被験者にルパタジン 10 mg 及びミダゾラムを併用投与したときの薬物動態及び安全性を評価する、非盲検試験（試験番号 DC01/RUP/I/[redacted]、2.7.6.23、参考資料） 46
2.7.2.2.5.7 健康被験者に 2 用量のルパタジンを単回経口投与したときのアルコールの中枢作用に及ぼす影響を評価する、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び実薬対照、クロスオーバー比較試験（試験番号 UR/FC[redacted]/I-01、2.7.6.27、参考資料） 47
2.7.2.2.6 薬力学 48
2.7.2.2.6.1 健康男性被験者にルパタジンを単回投与したときの薬物動態試験（試験番号 RD 477/209[redacted]、2.7.6.13、参考資料） 48
2.7.2.2.6.2 健康男性被験者にルパタジンを反復投与したときの薬物動態試験（試験番号 RD 477/209[redacted]、2.7.6.14、参考資料） 48
2.7.2.2.6.3 健康成人被験者に新規の H_1 及び血小板活性化因子（PAF）拮抗薬であるルパタジンを単回投与したときの用量漸増、忍容性試験（試験番号 RD 477/20680、2.7.6.24、参考資料） 49
2.7.2.2.6.4 ルパタジンによる PAF 誘発性血小板凝集抑制を評価する試験（試験番号 RD 477/21289、2.7.6.25、参考資料） 50
2.7.2.2.6.5 健康被験者にルパタジンフマル酸塩（10、20、40、80 mg）を単回経口投与したときの中枢及び末梢作用並びに忍容性を評価する、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び実薬（ヒドロキシジン 25 mg）対照、クロスオーバー比較試験（試験番号 UR/FC[redacted]/ I-01、2.7.6.26、参考資料） 50
2.7.2.2.6.6 健康被験者にルパタジン 10 mg を単回経口投与したときのベンゾジアゼピン系薬（ロラゼパム）の中枢神経抑制作用への影響を評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験（試験番号 IC014RUP/1/[redacted]、2.7.6.57、参考資料） 51
2.7.2.2.6.7 健康被験者にルパタジン 10 mg を単回経口投与したときの運転能力への影響を評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー比較試験（試験番号 DM02RUP/IV/[redacted]、2.7.6.56、参考資料） 52
2.7.2.2.6.8 アレルギー性鼻炎患者にルパタジン 10 mg を反復投与したときのアレルゲン曝露装置における鼻閉及び鼻汁に対する効果を評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー比較試験（試験番号 IC04RUP/II/[redacted]、2.7.6.36、参考資料） 52
2.7.2.2.6.9 アレルゲン経鼻負荷試験によるルパタジンフマル酸塩の有効性を評価した試験（試験番号 UR/FC[redacted]/IB-02、2.7.6.37、参考資料） 53

2.7.2.2.6.10　アレルギー性鼻炎患者にルパタジン 20 mg を単回経口投与したときの血小板活性化因子（PAF）経鼻投与効果に対する阻害作用を評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー比較試験（試験番号 DC/03/RUP/I/[redacted]、2.7.6.38、参考資料） 53
2.7.2.2.6.11　健康被験者にルパタジンを投与したときの QT/QTc 間隔への影響を評価する、無作為化、プラセボ及び陽性対照、並行群間比較試験（試験番号 IC012/RUP/1/[redacted]、2.7.6.53、評価資料） 54
2.7.2.2.6.12　海外在住日本人健康被験者を対象としたルパタジンを初回及び反復経口投与したときの薬物動態試験（試験番号 DC05/RUP/I/[redacted]、2.7.6.12、参考資料） 55
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 56
2.7.2.3.1　薬物動態プロファイル（吸収速度及び吸収量） 56
2.7.2.3.1.1　日本人における薬物動態プロファイル（吸収速度及び吸収量） 56
2.7.2.3.1.2　外国人における薬物動態プロファイル（吸収速度及び吸収量） 57
2.7.2.3.1.3　日本人及び外国人における薬物動態の比較 65
2.7.2.3.2　分布 73
2.7.2.3.3　代謝及び排泄 74
2.7.2.3.4　内因性要因を検討した薬物動態試験 78
2.7.2.3.4.1　高齢者での薬物動態 78
2.7.2.3.4.2　小児（12～17 歳）での薬物動態 80
2.7.2.3.5　外因性要因を検討した薬物動態試験 81
2.7.2.3.5.1　食事の影響 81
2.7.2.3.5.2　UR/FC[redacted]/I-02 試験成績を日本人被験者に外挿できると判断した根拠 81
2.7.2.3.5.3　グレープフルーツジュースの影響 82
2.7.2.3.5.4　薬物相互作用 83
2.7.2.3.5.5　腎機能及び肝機能障害を有する患者における薬物動態 89
2.7.2.3.6　薬力学試験 90
2.7.2.3.6.1　ルパタジンの抗ヒスタミン作用 90
2.7.2.3.6.2　ルパタジンの PAF 拮抗作用 93
2.7.2.3.6.3　ルパタジンの中枢神経抑制作用 94
2.7.2.3.6.4　ルパタジンの運転能力への影響 94
2.7.2.3.6.5　ルパタジンの薬力学特性 94
2.7.2.3.6.6　ルパタジンの QT/QTc 間隔への影響 95
2.7.2.3.6.7　ルパタジンの認知機能への影響 95
2.7.2.4　特別な試験 95
2.7.2.5　付録 95
2.7.2.5.1　ヒト生体試料を用いた試験の要約 96
2.7.2.5.2　臨床薬理試験の要約 98

2.7.2.5.3 薬力学試験の要約 106

化学構造式一覧

- ルパタジン

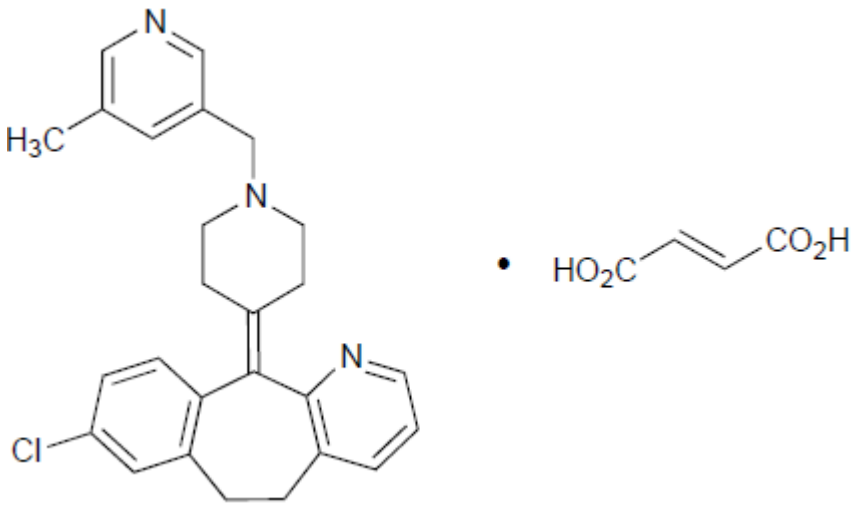
（1） 一般名（JAN）：ルパタジンフマル酸塩（Rupatadine Fumarate）

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

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

（4） 分子量：532.03

（5） 化学構造式：



- デスロラタジン（BCP）＜UR-12790＞

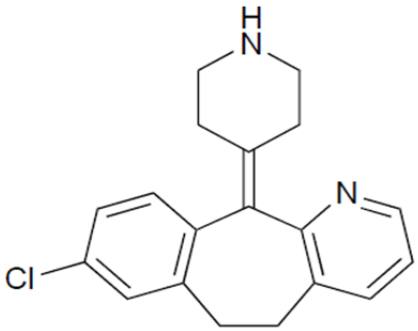
（1） 一般名（JAN）：デスロラタジン（Desloratadine）

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

（3） 分子式：$C_{19}H_{19}C1N_2$

（4） 分子量：310.82

（5） 化学構造式：



- 3-ヒドロキシデスロラタジン（BCP-OH）＜UR-12788＞

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

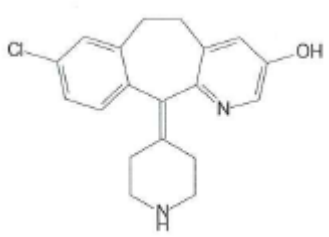
（2） 化学名（IUPAC）：

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

（3） 分子式：$C_{19}H_{19}ClN_2O$

（4） 分子量：326.82

（5） 化学構造式：



用語及び略語一覧

略語	定義	定義（日本語）
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
AMP	Adenosine monophosphate	アデノシン一リン酸
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
$AUC_{0-\infty}$	Area under the concentration-time curve extrapolated to infinity	無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration	0 時間から最終測定時点までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{0-\tau}$	Area under the concentration-time curve over a time interval	一定時間間隔における血漿中濃度 - 時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCP	Desloratadine	デスロラタジン
BCP-OH	Hydroxydesloratadine	3-ヒドロキシデスロラタジン
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BLQ	Below the lower limit of quantification	定量下限未満
BROD	Benzyloxyresorufin O-debenzylase	ベンジルオキシレゾルフィン-O-デベンジラーゼ
BRT	Brake response time	ブレーキ反応時間
BW	Body weight	体重
C_{avg}	Average concentration	平均濃度
C_{max}	Maximum plasma level	最高血漿中濃度
C_{min}	Minimum concentration level	最低濃度
$C_{min\ ss}$	Minimum concentration level at steady state	定常状態における最小血漿中濃度
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	Oral plasma clearance	経口血漿クリアランス
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EROD	Ethoxyresorufin O-deethylase	エトキシレゾルフィン-O-デエチラーゼ
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
[redacted]	[redacted]	[redacted]
HEK	Human embryonic kidney	ヒト胚腎

略語	定義	定義（日本語）
HPLC	High-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
K_i	Inhibition constant	阻害定数
K_m	Michaelis constant	ミカエリス定数
LC/MS/MS	Liquid chromatography tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
LLOQ	Lower limit of quantitation	定量下限値
LSC	Liquid scintillation counter	液体シンチレーションカウンター
MDR1	Multidrug resistance protein 1	多剤耐性タンパク質 1
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
[redacted]	[redacted]	[redacted]
NMR	Nuclear magnetic resonance	核磁気共鳴
NOAEL	No observed adverse effect level	無毒性量
NSB	Non-specific binding	非特異的結合
NSS	Nasal symptom score	鼻症状スコア
OATP1B1	Organic anion transporting polypeptide 1B1	有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1
OATP1B3	Organic anion transporting polypeptide 1B3	有機アニオン輸送ポリペプチド 1B3
PAF	Platelet aggregation factor	血小板活性化因子
PBS	Phosphate Buffered Saline	リン酸緩衝生理食塩水
Pgp	P-glycoprotein	P 糖タンパク
PTF	Peak through fluctuation over one dosing interval at steady state	定常状態における単一投与期間にわたる変動を通したピーク
QT	QT interval. Time interval time between Q and T wave in the heart's electrical cycle	QT 間隔。心臓の電気周期における Q 波から T 波までの時間
QT_c	Corrected QT	補正 QT
QTcI	-	個体別の補正式を用いて補正した QT 間隔
r	Correlation factor	相関係数

略語	定義	定義（日本語）
R	Accumulation factor	蓄積率
RTI	Reaction time	反応時間
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitors	選択的セロトニン再取り込み阻害剤
SWM	Spatial working memory	空間作動記憶
$t_{1/2}$	terminal half-life	消失半減期
t_{max}	Time to reach the observed maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
TNSS	Total nasal symptom score	総鼻症状総合スコア
UGT	UDP-glucuronosyl transferase	UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ
V	Volume of distribution	分布容積
VAS	Visual analog scale	視覚的アナログスケール
VCC	Vienna Challenge Chamber	ウィーン抗原曝露装置
V_d	Volume of distribution	分布容積
V_{max}	Maximum reaction rate	最大反応速度
V_z/F, V_d/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積

2.7.2.1 背景及び概観

ルパタジンは、PAF 拮抗作用及び抗ヒスタミン作用を有する化合物であり、アレルギー性鼻炎及び蕁麻疹の治療に対し、世界的に広く使用されている。

本項では、ルパタジンの薬物動態及び薬力学的プロファイルを目的として実施した試験成績の要約を記載した。

薬物動態試験では、臨床推奨用量として選択した錠剤 10 mg 及び 20 mg 投与に関する成績を主に記載した。参考として、異なる用量及び剤型を使用したその他の補助的な試験及びヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験も含めた。また、薬力学データは、本申請に係る「効能又は効果」に関連した成績に加え、安全性に関連する成績も含めた。

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

これを踏まえ、ルパタジンの薬物動態プロファイルについて海外在住日本人と外国人の比較から、民族間の類似性を確認した。さらに、本邦において実施した皮膚疾患に伴うそう痒を有する日本人患者を対象とした臨床試験において、既知の知見が存在しなかった日本人小児（12 歳から 17 歳）の薬物動態に係る情報を含めて情報を収集し、日本人の成人及び小児の薬物動態を比較した。

以上から、本項では海外で実施された薬物動態試験及び薬力学的試験成績を含め必要なデータを構成した。

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験一覧を表 2.7.2.1-1 に示す。

CIN/185/[redacted] 及び CIN/280/[redacted] 試験では、ルパタジンの血漿タンパク結合率を検討した。

X-[redacted]-6079 及び URI/RUP/[redacted]002 試験では代謝に関与する CYP アイソザイムを特定するため、それぞれヒト CYP 分子種発現系ミクロソームでの代謝及びルパタジンのヒト肝代謝に対する作用を、URI/RUP/[redacted]001 及び S47893 試験では異なる CYP アイソザイムに対するルパタジンの阻害作用を、S47915 試験では、CYP アイソザイムに対するルパタジンの誘導作用を検討した。

また、S47904 試験ではルパタジンの 7-HMC-グルクロノシルトランスフェラーゼに対する影響を遺伝子組み換えヒト cDNA 発現 UGT1A1 及び UGT2B7 により検討した。

さらに、[redacted]-02-[redacted]20[redacted] 試験では、ルパタジンとヒト OATP1B1 及び OATP1B3 を介した相互作用、S47882 試験ではルパタジンと MDR1 及び BCRP との相互作用を検討した。

表 2.7.2.1-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験一覧

試験番号 （実施国）	試験内容	ヒト組織	方法	資料番号 （参照先）	資料区分
CIN/185/[redacted] （スペイン）	血漿タンパク結合	血漿	平衡透析法	5.3.2.1.1 （2.7.6.2）	参考
CIN/280/[redacted] （スペイン）	血漿タンパク結合	血漿	平衡透析法	5.3.2.1.2 （2.7.6.3）	参考
X-[redacted]-6079 （スペイン）	CYP 代謝活性及び阻害作用	ヒト CYP 分子種発現系ミクロソーム	インキュベーション	5.3.2.2.1 （2.7.6.4）	参考
URI/RUP/[redacted]002 （フランス）	CYP 代謝活性及び阻害作用	肝ミクロソーム	インキュベーション	5.3.2.2.2 （2.7.6.5）	参考
URI/RUP/[redacted]001 （フランス）	CYP 阻害作用	肝ミクロソーム	インキュベーション	5.3.2.2.3 （2.7.6.6）	参考
S47893 （スペイン）	CYP 阻害作用	肝ミクロソーム	インキュベーション	5.3.2.2.4 （2.7.6.7）	参考
S47915 （スペイン）	CYP 誘導作用	肝ミクロソーム	インキュベーション	5.3.2.2.5 （2.7.6.8）	参考
S47904 （スペイン）	UGT 阻害作用	ヒト UGT1A1 及び UGT2B7 スーパーソーム	インキュベーション	5.3.2.2.6 （2.7.6.9）	参考
[redacted]-02-[redacted]20[redacted] （ハンガリー）	OATP との相互作用	HEK293 細胞	インキュベーション	5.3.2.2.7 （2.7.6.10）	参考
S47882 （スペイン）	MDR1 及び BCRP 阻害	MDR1 又は BCRP 小胞	インキュベーション	5.3.2.2.8 （2.7.6.11）	参考

2.7.2.1.2 臨床薬理試験及び臨床薬力学試験

2.7.2.1.2.1 臨床薬理試験

ルパタジンの臨床薬理試験一覧を表 2.7.2.1-2 に示す。

表 2.7.2.1-2　ルパタジンの臨床薬理試験一覧（1/2）

試験番号 （実施国）	主要な目的	デザイン	投与量（mg） 投与方法 （投与経路：経口）	資料番号 （参照先）	資料区分
薬物動態					
［日本人における薬物動態］					
DC05/RUP/I[redacted] （イギリス）	薬物動態 （海外在住日本人）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	10、20、40 反復（5 日間）	5.3.3.1.1 （2.7.6.12）	参考
［外国人における薬物動態］					
UR/FC[redacted]/I-02 （スペイン）	相対的バイオアベイラビィリティ（錠剤と液剤の比較）	無作為化、非盲検、クロスオーバー	10 単回	5.3.1.2.1 （2.7.6.1）	参考
IC012RUP/1[redacted] （スペイン）	治療用量及び治療用量を超える用量での薬物動態	無作為化、単盲検、プロセボ及び陽性対照、並行群間	10、100 反復（5 日間）	5.3.5.4.1 （2.7.6.53）	評価
RD 477/209[redacted] （イギリス）	薬物動態	無作為化、二重盲検、クロスオーバー	10、20、40 単回	5.3.3.1.2 （2.7.6.13）	参考
RD 477/209[redacted] （イギリス）	薬物動態	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増	20、40 反復（7 日間）	5.3.3.1.3 （2.7.6.14）	参考
URC 023/993407 （イギリス）	吸収、代謝、排泄及び薬物動態パラメーター（マスバランス試験）	非盲検	40 単回	5.3.3.1.4 （2.7.6.15）	参考
RD 477/20680 （イギリス）	薬物動態	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー、用量漸増	2、5、10、20、40、80 単回	5.3.4.1.1 （2.7.6.24）	参考

RD 477/209[redacted]、RD 477/209[redacted] 及び RD 477/20680 試験：ルパタジンフマル酸塩としての投与量

表 2.7.2.1-2　ルパタジンの臨床薬理試験一覧（2/2）

試験番号 （実施国）	主要な目的	デザイン	投与量（mg） 投与方法 （投与経路：経口）	資料番号 （参照先）	資料区分
内因性要因					
UR/FC[redacted]/I-01 （フランス）	高齢者（65 歳以上）及び若年者での薬物動態	非盲検	10 反復（7 日間）	5.3.3.3.1 （2.7.6.16）	参考
TK-041-0202 （日本）	12 歳以上の小児と成人の薬物動態の比較（日本人）	非盲検	10 反復 （14 ± 2 日間）	5.3.5.2.2 （2.7.6.51）	評価
外因性要因					
UR/FC[redacted]/I-02 （フランス）	空腹時又は非空腹時の薬物動態	無作為化、非盲検、クロスオーバー	20 単回	5.3.3.4.1 （2.7.6.17）	参考
相互作用					
IC03RUP/I[redacted] （スペイン）	グレープフルーツジュースとの相互作用	無作為化、非盲検、クロスオーバー	10 単回	5.3.3.4.2 （2.7.6.18）	参考
UR/FC[redacted]/I-04 （フランス）	エリスロマイシンとの相互作用	無作為化、非盲検、クロスオーバー	20 反復（7 日間）	5.3.3.4.3 （2.7.6.19）	参考
IC08RUP/1/[redacted] （スペイン）	アジスロマイシンとの相互作用	無作為化、非盲検、クロスオーバー	10 反復（6 日間）	5.3.3.4.4 （2.7.6.20）	参考
UR/FC[redacted]/I-03 （フランス）	ケトコナゾールとの相互作用	無作為化、非盲検、クロスオーバー	20 反復（7 日間）	5.3.3.4.5 （2.7.6.21）	参考
IC09RUP/1/[redacted] （スペイン）	フルオキセチンとの相互作用	無作為化、非盲検、クロスオーバー	10 反復（4 日間）	5.3.3.4.6 （2.7.6.22）	参考
DC01/RUP/I[redacted] （スペイン）	ミダゾラムとの相互作用	非盲検、クロスオーバー	10 反復（5 日間）	5.3.3.4.7 （2.7.6.23）	参考
UR/FC[redacted]/I-01 （スペイン）	アルコールの中枢作用に及ぼす影響	無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、クロスオーバー	10、20 単回	5.3.4.1.4 （2.7.6.27）	参考

（1） 薬物動態試験

1） 日本人における薬物動態

日本人（海外在住）健康被験者 21 例を対象とし、ルパタジン 1 日 1 回（10、20 又は 40 mg）5 日間反復経口投与したときのルパタジン及びその代謝物である BCP 及び BCP-OH の薬物動態を評価した（2.7.6.12 参照）。

2） 外国人における薬物動態

健康被験者を対象とし、ルパタジン 1 日 100 mg までの用量で単回及び反復経口投与したときのルパタジン及びその代謝物である BCP 及び BCP-OH の薬物動態を 6 試験（2.7.6.1、2.7.6.53、2.7.6.13、2.7.6.14、2.7.6.15 及び 2.7.6.24）で評価した。

薬物動態プロファイルは、相対的 BA 試験（2.7.6.1）、臨床推奨用量を超える用量（100 mg）投与における並行群間試験（2.7.6.53）、10、20 及び 40 mg 投与における 2 試験（2.7.6.13 及び 2.7.6.14）及び 40 mg 投与におけるマスバランス試験（2.7.6.15）に基づき評価した。

また、最大臨床推奨用量（1 日投与量）は 20 mg であるが、100 mg までの高用量での薬物動態及び安全性についても検討した（2.7.6.53 参照）。

さらに、評価にあたってはプラセボ対照としてデザインされた薬物動態／薬力学試験（2.7.6.24）からのデータを活用した。

3） 内因性要因

65 歳以上の高齢者における BA を UR/FC[redacted]/I-01 試験において評価した（2.7.6.16 参照）。

また、皮膚疾患に伴うそう痒を有する日本人患者を対象とする試験において、成人と小児（12～17 歳）の薬物動態特性についても比較検討した（2.7.6.51 参照）。

4） 外因性要因

ルパタジンの薬物動態に対する食事の影響を UR/FC[redacted]/I-02 試験において評価した（2.7.6.17 参照）。

5） 相互作用

ルパタジンは CYP3A4 の基質であることから、CYP3A4 の基質及びその阻害又は誘導薬剤と併用した場合、薬物動態プロファイルに影響する可能性がある。このため、特定の薬物間相互作用に関する試験を実施し、臨床使用上考慮すべき相互作用について検討した。

併用した薬剤等としては、CYP3A4 を阻害することが広く知られているグレープフルーツジュース（2.7.6.18）、臨床診療において広く使用され CYP3A4 阻害が確認されているマクロライド系薬剤［エリスロマイシン（2.7.6.19）］、比較的相互作用の弱いマクロライド系薬剤［アジスロマイシン（2.7.6.20）］、抗真菌剤［ケトコナゾール（経口剤としては本邦未承認薬）（2.7.6.21）］、SSRI［フルオキセチン（本邦未承認）（2.7.6.22）］及び CYP3A4 の基質として知られているミダゾラム（2.7.6.23）を選択した。

これらの試験では、ミダゾラムとの相互作用試験以外は、無作為化、非盲検、クロスオーバーデザインを選択した。用量及び投与期間は、過去の薬物動態データ等に従って選択した。

ミダゾラムとの相互作用試験は、非無作為化、非盲検、クロスオーバーを選択した。

グレープフルーツジュースとの相互作用は、過去の同様の試験[1)]において実施された単回投与を選択した。

エリスロマイシン、アジスロマイシン、ケトコナゾール、フルオキセチン及びミダゾラムとの相互作用に関しては反復投与デザインを選択した。

また、ルパタジンとアルコール併用時の中枢作用に及ぼす影響を単回投与試験（2.7.6.27）により評価した。

（2） ルパタジン及びその代謝物の濃度測定に用いた分析法

海外での開発初期段階（2.7.6.24、2.7.6.13 及び 2.7.6.14）では、ルパタジンの血漿中濃度は、バリデートされた [redacted] を用いて測定した。

これらの試験では、ルパタジンの代謝物である BCP 濃度は、ルパタジン濃度測定用検体とは別の検体及び分析法 CIN/T/012 を用い、[redacted] によるプレカラム誘導体化後、HPLC により測定した。LLOQ は、ルパタジンが 0.1 ng/mL、BCP が 0.5 ng/mL であった。

その後の臨床試験では、バリデートされた LC/MS/MS に分析法が変更され、ルパタジンと BCP 濃度は、同一検体を用いて測定可能となった。また、ルパタジンの代謝物である BCP-OH 濃度についても、同一検体を用いて測定した。

海外での開発初期に実施された試験（2.7.6.17、2.7.6.21、2.7.6.19 及び 2.7.6.27）では、BCP-OH 総濃度はフリー体及びグルクロン酸抱合体の合計とした。これは、UR-12335（図 2.7.2.3-4）が酵素加水分解を受けることにより、BCP-OH と分離定量不可能なためである。各化合物の測定範囲は 0.2～10 ng/mL であり、定量下限は 0.2 ng/mL である。

その後、測定技術の発展より、BCP-OH の単離測定が可能となり、本法を変更して BCP-OH のみを測定した（2.7.6.18、2.7.6.1、2.7.6.16、2.7.6.20、2.7.6.22、2.7.6.53、2.7.6.12 及び 2.7.6.23）。なお、グルクロン酸抱合体については薬理活性を有しないため、測定しないこととした。

この変更により、各化合物に関して、測定範囲は 0.1～10 ng/mL へと拡大され、定量下限は 0.1 ng/mL まで向上した。

なお、マスバランス試験（2.7.6.15）においては、健康被験者を対象とし、放射性標識化合物投与後のルパタジン及びその代謝物を評価したが、これらの測定は LC/MS/MS（バリデーション済）により実施した。

薬物動態試験で用いた分析法を表 2.7.2.1-3 に示す。

表 2.7.2.1-3　ルパタジンの薬物動態試験に用いた分析法

Validation 試験番号	分析法	分析施設 （バリデーションの時期）	LLOQ	分析項目
CIN/T/008	[redacted]	[redacted]（[redacted] 19[redacted]）	0.1 ng/mL	ルパタジン
該当試験：RD 477/20680、RD 477/209[redacted]、RD 477/209[redacted]				
CIN/T/012	HPLC/[redacted]	[redacted]（[redacted] 19[redacted]）	0.5 ng/mL	BCP
該当試験：RD 477/20680、RD 477/209[redacted]、RD 477/209[redacted]				
FC-RUPA-IV-01-01	LC/MS/MS	[redacted]（[redacted] 19[redacted]9	0.2 ng/mL	ルパタジン、BCP、総 BCP-OH[a]
該当試験：UR/FC[redacted]/I-02、UR/FC[redacted]/I-03、UR/FC[redacted]/I-04、UR/FC[redacted]/I-01				
FC[redacted]/009	LC/MS/MS	[redacted]（[redacted] 19[redacted]）	0.1 ng/mL	ルパタジン、BCP、フリー体 BCP-OH
該当試験：IC03RUP/I[redacted]、UR/FC[redacted]/1-01、UR/FC[redacted]/I-02				
CIN/351/[redacted]	LC/MS/MS	[redacted]（[redacted] 20[redacted]）	0.1 ng/mL	ルパタジン、BCP、フリー体 BCP-OH
該当試験：IC[redacted]RUP/I/03、IC[redacted]RUP/I/04				
CIN/357/[redacted]	LC/MS/MS	[redacted]（[redacted] 20[redacted]）	0.1 ng/mL	ルパタジン、BCP、フリー体 BCP-OH
該当試験：IC012RUP/1/[redacted]				
FC[redacted]/006	LC/MS/MS	[redacted]（[redacted] 20[redacted]	0.1 ng/mL	ルパタジン、BCP、フリー体 BCP-OH
該当試験：DC05/RUP/I[redacted]、DC01/RUP/I/[redacted]				
PBC257-006	LC/MS/MS	[redacted]（[redacted] 20[redacted]）	0.1 ng/mL	ルパタジン、BCP
該当試験：TK-041-0202（国内試験）				

a：総 BCP-OH：フリー体 BCP-OH + グルクロン酸抱合体

2.7.2.1.2.2　臨床薬力学試験

ルパタジンの臨床薬力学試験一覧を表 2.7.2.1-4 に示す。

表 2.7.2.1-4　ルパタジンの薬力学試験一覧（1/2）

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

RD 477/209[redacted]、RD 477/209[redacted]、RD 477/20680、RD 477/21289、UR/FC[redacted]I-01 及び UR/FC[redacted]/IB-02 試験：ルパタジンフマル酸塩としての投与量

表 2.7.2.1-4　ルパタジンの薬力学試験一覧（2/2）

試験番号 （実施国）	主要な目的	デザイン	投与量（mg） 投与方法 （投与経路：経口）	資料番号 （参照先）	資料区分
IC012RUP/1[redacted] （スペイン）	QT/QTc 間隔への影響	無作為化、単盲検、プラセボ及び陽性対照、並行群間	10、100 反復（5 日間）	5.3.5.4.1 （2.7.6.53）	評価
DC05/RUP/I[redacted] （イギリス）	認知機能への影響（海外在住日本人）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	10、20、40 反復（5 日間）	5.3.3.1.1 （2.7.6.12）	参考

アレルギー及び炎症の過程は複雑で多因子性であり、複数の異なるメディエータの生成及び放出が関与している。ヒスタミンは抗原刺激によりマスト細胞及び好塩基球から遊離され、平滑筋収縮を引き起こし、血管透過性及び血液粘性を増加させる。一方、PAF は気管支収縮及びヒスタミンによる血管透過性を亢進させる。さらに、PAF とヒスタミンは *in vivo* において相互の活性に関連しており、マスト細胞においてあらかじめ生成され貯蔵されているヒスタミンが初期応答のメディエータとして放出される一方で、遅発性メディエータと考えられる PAF が新たに合成される。

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

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

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

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

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

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

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

さらに、ICH E14 ガイドライン [2)] に従い、QT/QTc 間隔について検討した試験（2.7.6.53）において、ルパタジンに心室再分極に対する薬理作用を評価すると共に、臨床推奨用量を超える用量（100 mg/day）での薬力学的プロファイルについても評価した。

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

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

2.7.2.2.1.1 血漿タンパク結合試験

（1） ヒト、ラット及びイヌにおけるルパタジンの血漿タンパク結合に関する *in vitro* 試験（試験番号 CIN/185/[redacted]、2.7.6.2、参考資料）

ヒト、ラット及びイヌにおけるルパタジンの血漿タンパク結合に関する *in vitro* 試験を平衡透析法により実施した。ヒトにおける血漿タンパク結合率は、ルパタジンフマル酸塩の 1～25 ng/mL の濃度範囲において 98.3～99.1%、ルパタジンフマル酸塩濃度 100～2500 ng/mL のラット血漿において 97.8～98.6%及びルパタジンフマル酸塩濃度 100～2500 ng/mL のイヌ血漿において 97.9～98.1%であった。

（2） ルパタジンのヒト血漿タンパク結合に関する *in vitro* 及び *ex vivo* 試験（試験番号 CIN/280/[redacted]、2.7.6.3、参考資料）

ヒトにおけるルパタジンの血漿タンパク結合に関する *in vitro* 及び *ex vivo* 試験を、平衡透析法により実施した。

In vitro 試験におけるヒトの血漿タンパク結合率は、ルパタジンフマル酸塩濃度 1～500 ng/mL において 98.4～98.8%であった。PBS 40 g/L に希釈したヒト血清アルブミンに対する血漿タンパク結合率は、ルパタジンフマル酸塩濃度 1～500 ng/mL において 97.6～98.3%であった。また、*ex vivo* サンプルから得られた血漿タンパク結合率 98.0～99.1%で、*in vitro* 試験から得られた血漿タンパク結合率と同様であることから、代謝物がルパタジンのタンパク結合に置換効果を示さないことが確認された。

2.7.2.2.1.2 ヒト生体試料を用いた肝代謝及び薬物相互作用

（1） ヒトCYP分子種発現系ミクロソームにおけるルパタジンの代謝試験（試験番号X-[redacted]-6079、2.7.6.4、参考資料）

ヒト CYP 分子種発現系ミクロソームにおけるルパタジンの代謝及びルパタジンによる基質の阻害を検討した。

異なる濃度のルパタジンを各ミクロソームと NADPH 存在下でインキュベートし、各アイソザイム活性に関して V_{max} 及び K_m を算出した。また、ルパタジンを阻害剤として使用し、特定の基質に関する各アイソザイム活性を測定した。

その結果、ルパタジンは CYP3A4、CYP2C19 及び CYP2D6 により代謝された。

ルパタジンの代謝の V_{max} 及び K_m の推定値について、CYP3A4、CYP2C19 及び CYP2D6 に関して算出した。V_{max}（平均値 ± 標準偏差。以下同じ）は各 CYP に関してそれぞれ 52.6 ± 1.55、34.2 ± 2.27 及び 47.1 ± 1.25 pmol/min/mg protein であり、K_m はそれぞれ 2.64 ± 0.22、0.75 ± 0.14 及び 3.21 ± 0.24 μM であった。

これら 3 種類の CYP の IC_{50} 及び K_i の値は、CYP3A4、CYP2C19 及び CYP2D6 に関して、IC_{50} がそれぞれ 0.655 ± 0.092、2.727 ± 0.607 及び 4.678 ± 1.694 μM であり、K_i がそれぞれ 0.267 ± 0.007、1.374 ± 0.935 及び 3.413 ± 1.252 μM であった。

（2） ルパタジンの *in vitro* 代謝に関与する CYP の研究（試験番号 URI/RUP/[redacted]002、参照番号 2.7.6.5、参考資料）

ヒト肝ミクロソームを使用した *in vitro* 代謝試験を実施した。ルパタジンの代謝に関与する CYP 遺伝子ファミリーの特定を目的とし、15 例のヒト肝ミクロソームサンプルにおいて、様々な CYP 特異的モノオキシゲナーゼ活性の相対量に関する表現型の解析を実施した。

ヒト肝ミクロソームのサンプルを使用し、ルパタジンの *in vitro* 代謝を検討した。様々なレベルのアイソザイム活性及びルパタジン代謝速度の間の重回帰分析を行った。

ミダゾラムヒドロキシラーゼ活性とルパタジンの代謝活性において、最も良好な相関（$r = 0.88$、$p < 0.00002$）が得られ、また、CYP2C9 及び CYP2C19 活性との相関も認められた。しかし、各 CYP 分子種特異的阻害剤を用いた阻害実験の結果においては、CYP3A4 阻害剤の影響のみが確認されたため、生体におけるルパタジン代謝は、主に CYP3A4 に関連することが示された。

（3） 数種類の CYP モデル基質に対するルパタジンの阻害活性の可能性に関する検討（試験番号 URI/RUP/[redacted]001、2.7.6.6、参考資料）

本試験では、9 種類の CYP 基質の代謝に及ぼすルパタジンの影響を評価した。該当する CYP 関連活性（EROD、BROD、クマリン、トルブタミド、*S*-メフェニトイン、クロルゾキサゾン、ミダゾラム及びラウリン酸のヒドロキシル化及びデキストロメトルファン-*O* 脱メチル化）を、ルパタジンの非存在下及び 2 種類の異なる濃度のルパタジン存在下（0.5 及び 5 μM）において、ヒト肝ミクロソーム中（3 名のプール）において測定した。なお、CYP2D6 活性においては、0.1 μM の濃度に関しても試験を実施した。

CYP 酵素活性に対して、以下のとおりルパタジンの影響が確認された。

a） 全ての濃度において、ルパタジンは BROD（CYP2B6）、ラウリン酸ヒドロキシル化（CYP4A）、トルブタミドのヒドロキシル化（CYP2C9）及びクマリンのヒドロキシル化（CYP2A6）の活性に影響を与えなかった。

b） EROD（CYP1A1/2）及びクロルゾキサゾンのヒドロキシル化（CYP2E1）及び *S*-メフェニトインのヒドロキシル化（CYP2C19）活性は、ルパタジンの最高濃度においてのみ、中等度に阻害された（20～25%の阻害）。

c） ミダゾラムのヒドロキシル化（CYP3A4）は、試験が行われたすべてのルパタジン濃度において、顕著に阻害され、最低濃度においては約 50%、最高濃度においては 90～100%の阻害が観察された。

d） デキストロメトルファンの *O* 脱メチル化活性（CYP2D6）は、試験が行われた全てのルパタジン濃度において阻害され、最高濃度においては約 100%、中間濃度においては 50%、最低濃度（試験が行われた最低濃度は、日本人にルパタジン 20 mg 投与後の C_{max} の約 5 倍に相当）においては 38%の阻害が観察された。

これらの結果は、X-[redacted]-6079 及び URI/RUP/[redacted]002 試験の結果と一致していた。それまでの試験においては、CYP2D6 は CYP3A4 と比較してルパタジンの代謝への関与が低いとの知見が得られており、今回の試験においても同様に、ルパタジンは CYP2D6 酵素活性に対して、少なくとも日本人にルパタジン 20 mg 投与後の C_{max} よりも約 5 倍高い濃度においてのみ影響が見られた。

（4） ヒト肝ミクロソームにおけるルパタジンの CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8 及び CYP2C19 阻害能を検討する *in vitro* 試験（試験番号 S47893、2.7.6.7、参考資料）

本試験では、NADPH 添加におけるプレインキュベーション（30 分）の有無別でのヒト肝ミクロソームにおけるルパタジンの代謝を検討した。

代謝物濃度、タンパク濃度及びインキュベーション時間から酵素活性を算出すると共に、IC_{50} を算出した。また、CYP2C8 及び CYP2C19 については、K_i に加え、ルパタジン併用の有無別種々濃度による検討においての固有クリアランスの比率（R）を算出し、生体内でのルパタジンの CYP2C8 及び CYP2C19 阻害能を評価した。

ルパタジンは、プレインキュベーションの有無にかかわらず CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8 及び CYP2C19 の酵素活性を濃度依存的に阻害した。NADPH によるプレインキュベーションの有無別で違いはなく、時間依存的な阻害は除外された。

ルパタジンの IC_{50} は、プレインキュベーションの有無別で、それぞれ、CYP1A2 に対して 30.4 μM 及び 36.7 μM、CYP2B6 に対して 9.0 μM 及び 12.3 μM、CYP2C8 に対して 10 μM 及び 5.1 μM、CYP2C19 に対して 1.9 μM 及び 1.1 μM であった。

ルパタジンの肝ミクロソームタンパク結合率（平均値）は、63.71%であった。

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

ルパタジンによる CYP2C19 の阻害機構は、非競合阻害モデルが最も一致すると考えられ、総ルパタジン濃度から算出した推定 K_i は 1.73 μM、タンパク結合を考慮した非結合 K_i は 0.63 μM であった。

EMA ガイドライン（Guideline on the Investigation of Drug Interactions）[3)]及び FDA ガイダンス（Guidance for Industry. Drug Interaction Studies – Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing and Labeling Recommendations, Draft Guidance. Clinical Pharmacology A）[4)]に従って、R［5×10^{-5} 及び 8×10^{-5}（結合型及び非結合型の合計 Ki）、15×10^{-5} 及び 22×10^{-5}（非結合型の Ki）］を推定したが、CYP2C8 及び CYP2C19 についても、ルパタジンによる阻害リスクはほとんどないと考えられた。

（5） ヒト肝細胞におけるルパタジンの CYP 誘導作用を検討する *in vitro* 試験（試験番号 S47915、2.7.6.8、参考資料）

本試験では、ヒト肝細胞におけるルパタジンの CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 誘導作用を *in vitro* で CYP 特異的酵素活性及び CYP 遺伝子発現（mRNA の測定）を測定することにより検討

した。肝細胞はルパタジン（0.01、1 及び 10 μM）存在下で約 72 時間インキュベートし、評価に用いた。

CYP 特異的酵素活性は、肝細胞を CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の特異的基質（それぞれ、フェナセチン、ブプロピオン及びテストステロン）とインキュベートし、各 CYP 特異的代謝物（それぞれ、アセトアミノフェン、ヒドロキシブプロピオン及び 6β-ヒドロキシテストステロン）の産生を、[redacted]®-MS/MS 法で測定した。

CYP 遺伝子発現（mRNA 量）は、肝細胞から RNA を抽出し、逆転写酵素で cDNA に転写後、リアルタイム定量 PCR により測定した。

その結果、ルパタジンの高濃度（10 μM、CYP3A4 については 1～10 μM）で CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導が認められたが、臨床使用上想定されるルパタジンの日本人にルパタジン 20 mg 投与後の C_{max}（約 0.02 μM）と比較すると、約 50 倍のマージンがあるため肝臓において CYP1A2、CYP2B6 誘導リスクは低いと考えられた。一方、CYP3A4 については、ルパタジン 5 日間の反復投与時に併用投与したミダゾラムの血中濃度に減少が認められなかった（2.7.6.23）ため、CYP3A4 の誘導リスクは低いと考えられた。

（6） 遺伝子組換えヒト UGT1A1 及び UGT2B7 スーパーソームにおけるルパタジンの UGT 阻害作用を検討する *in vitro* 試験（試験番号 S47904、2.7.6.9、参考資料）

本試験では、ルパタジンの 7-HMC-グルクロノシルトランスフェラーゼに対するルパタジンの影響を遺伝子組換えヒト cDNA 発現 UGT1A1 及び UGT2B7 で評価した。

代謝物濃度、タンパク濃度及びインキュベーション時間から酵素活性と共に、対照（溶媒）に対する酵素活性の割合を算出した。また、ルパタジンの生体内でのルパタジンの UGT1A1 及び UGT2B7 酵素阻害作用を評価するため、ルパタジン存在の有無別での固有クリアランスの比率（R）を算出した。

ルパタジン濃度 10 μM 及び 50 μM で、UGT1A1 活性は有意に阻害された（対照と比較して 20%を超える抑制）。また、ルパタジンは、50 μM で UGT2B7 による 7-HMC-グルクロノシストランスフェラーゼ活性を阻害した。

ルパタジンによる UGT1A1 及び UGT2B7 の阻害メカニズム及び K_i を評価した結果、ルパタジンによる UGT1A1 及び UGT2B7 活性の阻害は競合阻害と考えられ、K_i は、UGT1A1 で 11.8 μM 及び UGT2B7 で 39.8 μM であった。

ミクロソームインキュベーション下でのタンパクと結合していないルパタジンの割合を検討するため、ルパタジンと遺伝子組み換えヒト UGT1A1 及び UGT2B7 スーパーソームタンパクとの結合を評価した。ルパタジンとミクロソームタンパク結合率（平均値）は、UGT1A1 で 45.8%、UGT2B7 で 64.1%であった。この結果より、非結合 K_i は、UGT1A1 で 6.4 μM、UGT2B7 で 14.3 μM と推定された。

In vivo におけるルパタジン相互作用の潜在リスクを薬物相互作用ガイドライン（EMA ガイドライン [3)] 及び FDA ガイダンス [4)]）に基づき、推定 R 値を算出して検討した。

R 値［1.2×10^{-5} 及び 3×10^{-6}（結合型及び非結合型の合計の Ki）、2×10^{-5} 及び 1×10^{-5}（非結合型の Ki）］は、ガイドラインで示されている値を大きく下回っており、*in vivo* において、ルパタジンによる UGT1A1 及び UGT2B7 阻害のリスクはほとんどないものと考えられた。

（7） ルパタジンとヒト OATP1B1 及び OATP1B3 取り込み輸送体との相互作用を検討する *in vitro* 試験（試験番号 [redacted]-02-[redacted]20[redacted]、2.7.6.10、参考資料）

本試験では、ルパタジンとトランスポーターであるヒト OATP1B1 及び OATP1B3 を介した相互作用を評価した。

HEK293 細胞を、OATP1B1（1 μM）、OATP1B3（0.1 μM）、異なるルパタジン濃度（0.02、0.07、0.2、0.6、1.8、5.5 及び 16.5 μM）において培養し、各ウェルにおいて、細胞内へ輸送された基質量より、相対活性を算出した。また、取り込み輸送の阻害に関する評価において、算出可能な場合は IC_{50} を算出した。

ルパタジンは、OATP1B1 及び OATP1B3 と基質との結合を用量依存的に阻害し、最大阻害率は 16.5 μM で 36%（OATP1B1）及び 55%（OATP1B3）であった。OATP1B3 の IC_{50} は、14.35 μM であった。一方、OATP1B1 では、IC_{50} は算出できなかった。

本試験において、ルパタジンが OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害する傾向が認められたが、その濃度範囲は日本人にルパタジン 20 mg 投与後の C_{max}（約 0.02 μM）より高かった。

（8） ヒト BCRP 又は MDR1 発現細胞膜小胞におけるルパタジンの排出輸送体 MDR1 及び BCRP に対する阻害作用を検討する *in vitro* 試験（試験番号 S47882、2.7.6.11、参考資料）

本試験では、ヒト BCRP 又は MDR1 発現細胞膜小胞におけるルパタジンの排出輸送体 MDR1 及び BCRP に対する阻害作用を評価した。

個々のデータから、ATP 存在下又は非存在下で輸送された基質濃度を算出した。

ATP 存在下で小胞に輸送された基質量、タンパク濃度及びインキュベーション時間から ATP 依存輸送速度を算出し、対照（溶媒のみ）に対する被験物質存在下での ATP 依存輸送速度の割合を算出した。

小胞内での他の輸送体及び受動拡散の活性を考慮するため、ATP 存在下での輸送された基質濃度と AMP 存在下での輸送された基質濃度の比率（ATP/AMP 比）を算出した。

いずれかのルパタジン濃度で、50%以上の輸送阻害が認められた場合は、IC_{50} を算出した。MDR1 及び BCRP 輸送体に対するルパタジンの K_i を算出した。

各輸送体及び各ルパタジン濃度について、理論上のルパタジン濃度の割合（%NC）を実際の濃度から算出し、その値から非結合型ルパタジンの割合（%Ub）を算出した。また、算出した%Ub からルパタジンの非特異的結合率（%NSB）を算出した。%Ub を用いて、非結合型の IC_{50} 及び Ki を算出した。

MDR1 及び BCRP の ATP 依存性の輸送は、ルパタジンによって濃度依存的に阻害された。

非結合型ルパタジンの IC_{50} を算出した結果、MDR1 で 1.67 μM 及び BCRP で 8.94 μM であった。

得られた結果に基づき、ルパタジンによる MDR1 及び BCRP の阻害メカニズム及び K_i について、更なる検討を実施した。MDR1 に対するルパタジンの阻害には、競合阻害モデルが適合する

と考えられ、ルパタジンの総濃度を考慮すると推定 K_i は 0.51 μM に対し、非結合型ルパタジンの割合を考慮すると非結合型 K_i は 0.41 μM であった。

BCRP 阻害データ（methotrexate ATP 依存性輸送）については、統計学的パラメーターからルパタジンの阻害メカニズムを適切に推定することはできなかった。最大のリスクを考慮するため、最低の K_i を用いて、*in vivo* での BCRP 阻害のリスクを評価した（K_i：17.13 μM、非結合 K_i：13.86 μM）。

In vivo でのルパタジンによる BCRP 阻害のリスクは、肝臓及び腸管での輸送においてもほとんどないものと考えられた。一方、MDR1 阻害のリスクは、肝臓においてはほとんどないものと考えられたが、腸管においては臨床使用における影響を完全に否定することは困難と考えられた。

2.7.2.2.2 薬物動態

2.7.2.2.2.1 日本人での薬物動態

（1） 海外在住日本人健康被験者にルパタジンを反復経口投与したときの薬物動態試験（試験番号 DC05/RUP/I[redacted]、2.7.6.12、参考資料）

海外在住日本人健康被験者 21 例を対象とし、ルパタジンを 1 日 1 回反復経口投与（10、20 又は 40 mg を 5 日間）したときのルパタジン及びその主要代謝物である BCP 及び BCP-OH の血漿中及び尿中薬物動態を評価した。

ルパタジン、BCP 及び BCP-OH の血漿中濃度経時推移をそれぞれ、図 2.7.2.2-1、図 2.7.2.2-2 及び図 2.7.2.2-3 に示す。ルパタジン（10、20 及び 40 mg）を反復投与したときの、ルパタジン、BCP 及び BCP-OH の平均血漿中濃度は、用量依存的に増加した。

また、ルパタジン、BCP 及び BCP-OH の薬物動態パラメーターの記述統計量をそれぞれ表 2.7.2.2-1、表 2.7.2.2-2 及び表 2.7.2.2-3 に示す。

ルパタジン、BCP 及び BCP-OH の C_{max} 及び AUC の算術平均は用量依存的に増加した。ルパタジンの t_{max}（中央値）は Day 1 では 0.67～1.50 h、Day 5 では 0.70～1.00 h であった。BCP の t_{max}（中央値）は Day 1 ではルパタジンと同様 1.00～1.52 h、Day 5 では Day 1 より長く 1.50～3.00 h であった。一方、BCP-OH の t_{max}（中央値）は Day 1 及び Day 5 共に最も長く、Day 1 では 4.00 h 及び Day 5 では 4.00～6.00 h であった。尿中排泄量は BCP 及び BCP-OH について用量依存的に増加した。

ルパタジンの $t_{1/2}$（平均値）は Day 1 の 10 mg 投与群、20 mg 投与群及び 40 mg 投与群で 4.76～7.94 h、Day 5 の反復投与後で 6.56～12.77 h であった。

また、ルパタジン、BCP 及び BCP-OH における薬物動態の用量比例性解析により、用量比例性が示され、さらに反復投与後では初回投与時よりも明確な用量比例性が示された。

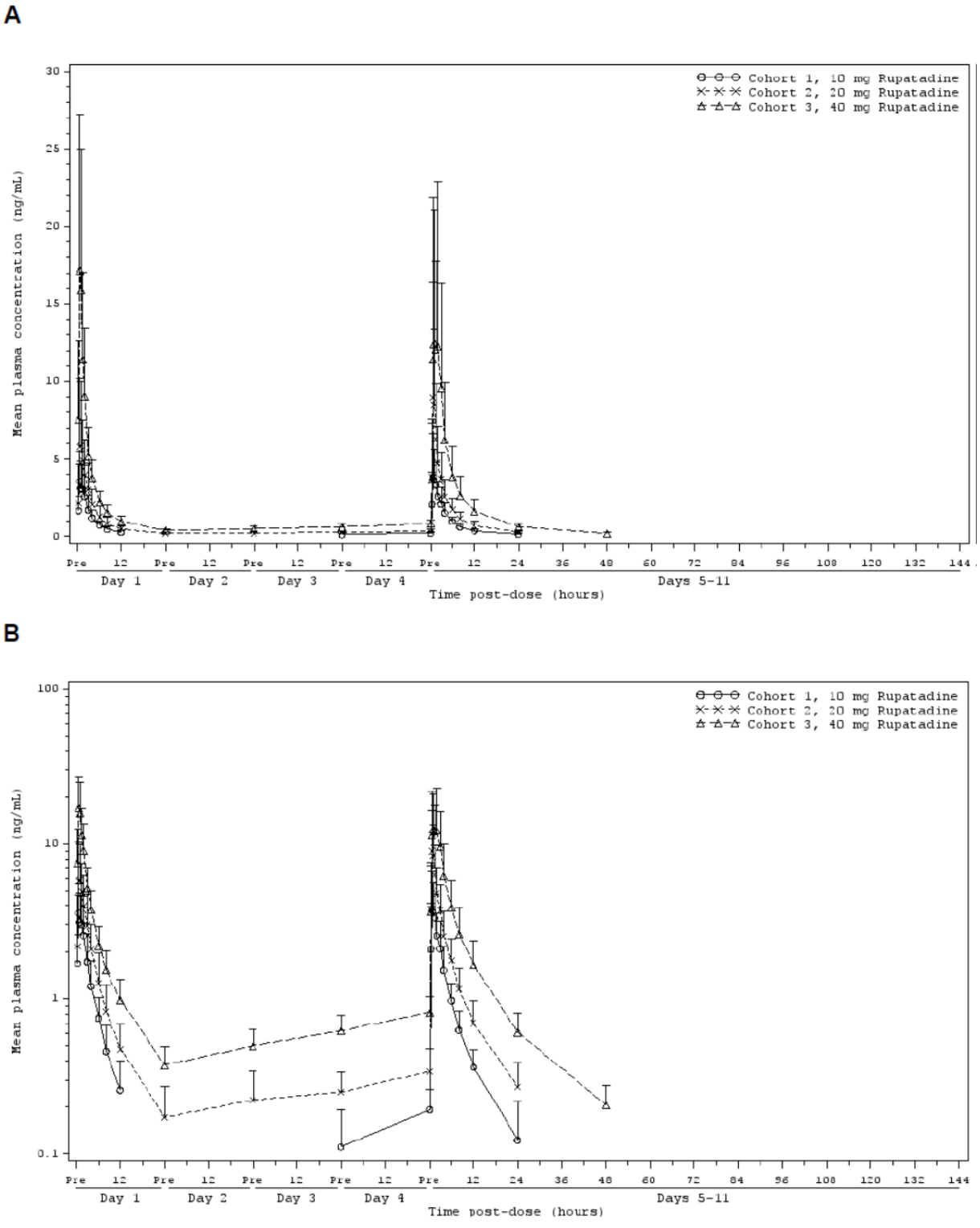


図 2.7.2.2-1 ルパタジンの血漿中濃度経時推移 （A）経時変化（B）片対数

[5.3.3.1.1 Fig 1 を引用]

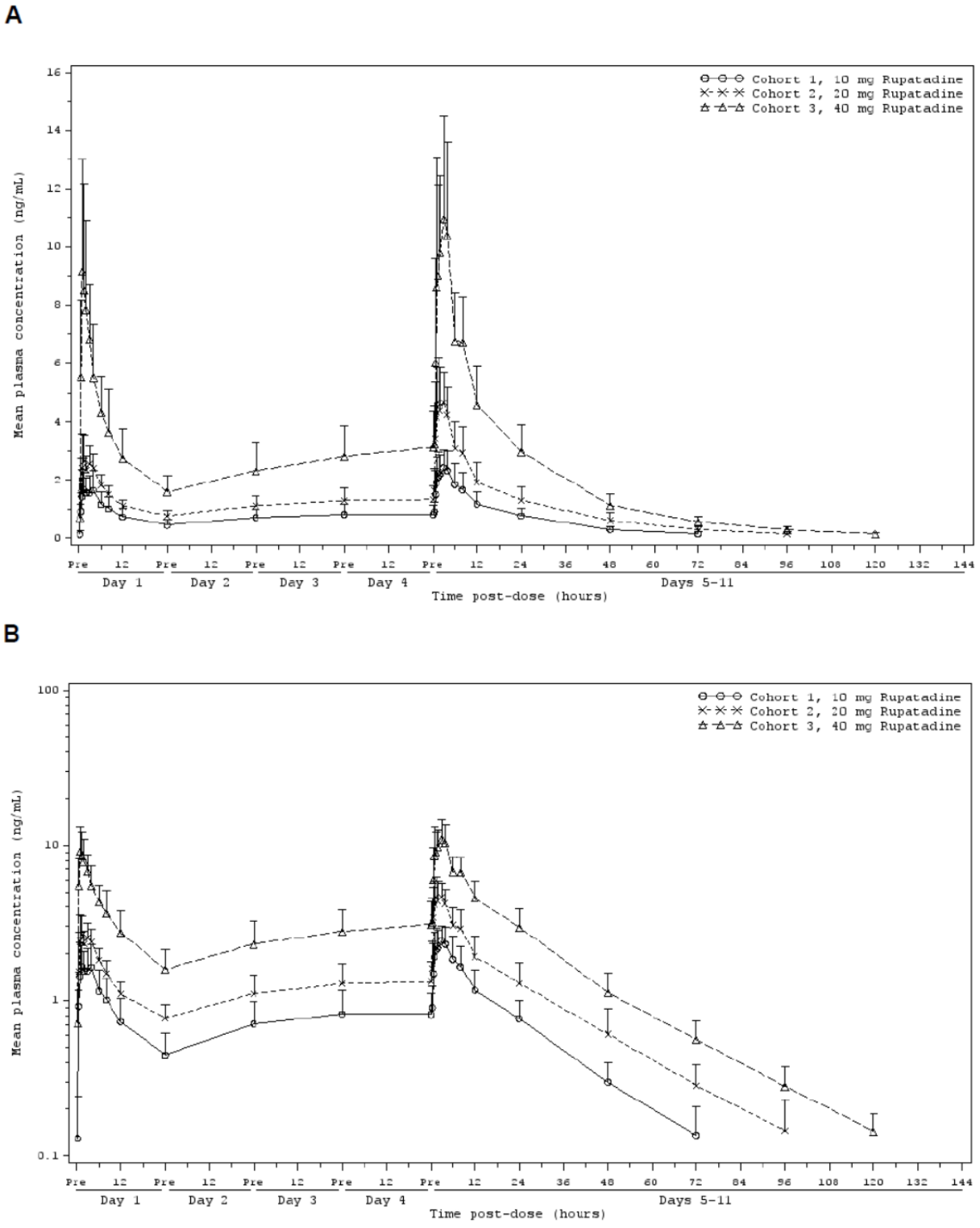
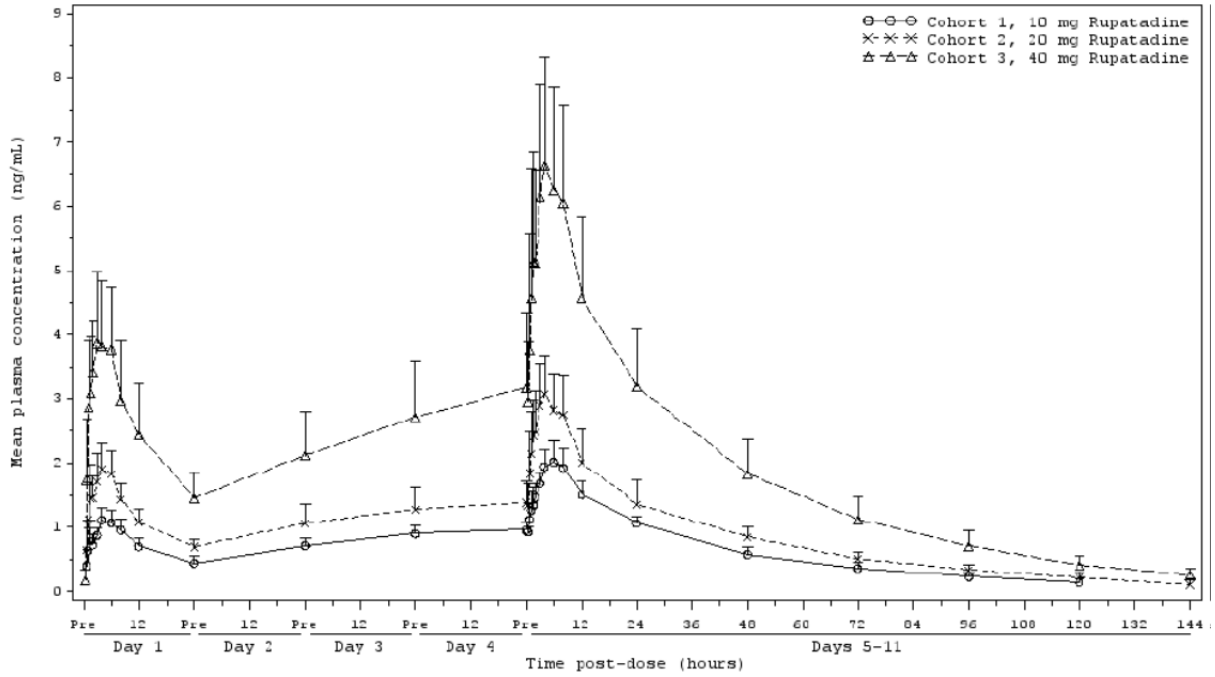


図 2.7.2.2-2 BCP の血漿中濃度推移 （A）経時変化（B）片対数

［5.3.3.1.1 Fig 2 を引用］

A



B

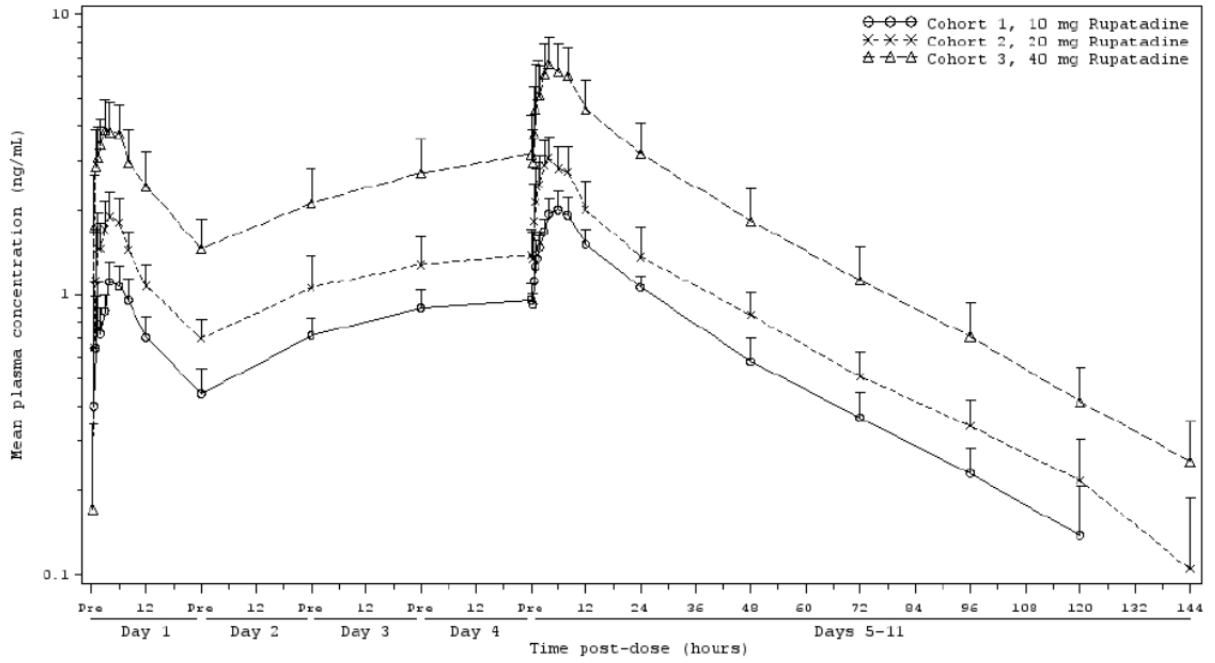


図 2.7.2.2-3 BCP-OH の血漿中濃度推移 （A）経時変化（B）片対数

[5.3.3.1.1 Fig 3 を引用]

表 2.7.2.2-1　ルパタジンの薬物動態パラメーター

コホート 1（10 mg）								
日	パラメーター	例	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	変動係数
1	C_{max}（ng/mL）	7	4.620	1.507	2.369	4.040	6.832	32.6
1	t_{max}（h）	7	0.907	0.497	0.67	0.670	2.00	54.8
1	$AUC_{0-\infty}$（ng· h/mL）	7	15.388	6.451	9.383	11.585	26.988	41.9
1	$t_{1/2}$（h）	7	4.759	2.065	2.58	4.120	7.75	43.4
5	C_{max}（ng/mL）	7	5.017	2.081	2.493	4.911	8.885	41.5
5	t_{max}（h）	7	1.001	0.371	0.67	1.000	1.50	37.1
5	$AUC_{0-\tau}$（ng· h/mL）	7	18.571	6.235	13.270	14.876	28.340	33.6
5	$t_{1/2}$（h）	7	6.559	2.349	3.17	6.520	9.17	35.8
6	C_{min}（ng/mL）	7	0.1223	0.093	0.000	0.130	0.247	76.6
コホート 2（20 mg）								
日	パラメーター	例	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	変動係数
1	C_{max}（ng/mL）	7	6.884	3.638	4.529	5.179	14.710	52.9
1	t_{max}（h）	7	1.053	0.336	0.67	1.000	1.500	32.0
1	$AUC_{0-\infty}$（ng· h/mL）	7	27.817	14.212	17.617	23.230	58.318	51.1
1	$t_{1/2}$（h）	7	7.086	1.999	3.39	7.200	9.00	28.2
5	C_{max}（ng/mL）	7	10.649	5.905	5.991	8.821	23.450	55.5
5	t_{max}（h）	7	0.887	0.310	0.67	0.700	1.50	35.0
5	$AUC_{0-\tau}$（ng· h/mL）	7	35.628	15.577	23.575	31.899	69.646	43.7
5	$t_{1/2}$（h）	7	10.574	4.727	5.19	8.410	16.86	44.7
6	C_{min}（ng/mL）	7	0.270	0.112	0.141	0.295	0.469	41.7
コホート 3（40 mg）								
日	パラメーター	例	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	変動係数
1	C_{max}（ng/mL）	7	18.130	9.908	9.465	16.010	38.060	54.6
1	t_{max}（h）	7	0.891	0.325	0.67	1.50	1.53	36.5
1	$AUC_{0-\infty}$（ng· h/mL）	7	60.251	21.533	41.944	54.675	96.390	35.7
1	$t_{1/2}$（h）	7	7.940	1.288	6.47	8.270	9.88	16.2
5	C_{max}（ng/mL）	7	18.230	10.826	8.055	16.600	34.500	59.4
5	t_{max}（h）	7	1.191	0.493	0.67	1.000	2.00	41.4
5	$AUC_{0-\tau}$（ng· h/mL）	7	75.482	35.198	49.293	57.751	134.373	46.6
5	$t_{1/2}$（h）	7	12.774	2.121	10.28	12.850	16.19	16.6
6	C_{min}（ng/mL）	7	0.608	0.205	0.438	0.513	0.929	33.8

［5.3.3.1.1 Table 5 を改変］

表 2.7.2.2-2　BCP の薬物動態パラメーター

コホート 1（10 mg）								
日	パラメーター	例	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	変動係数
1	C_{max}（ng/mL）	7	2.020	0.698	1.507	1.589	3.171	34.6
1	t_{max}（h）	7	2.081	1.330	1.00	1.500	4.00	63.9
1	$AUC_{0-\infty}$（ng· h/mL）[a]	7	29.561	9.955	20.893	27.677	50.432	33.7
5	C_{max}（ng/mL）	7	2.607	0.567	1.971	2.376	3.515	21.7
5	t_{max}（h）	7	2.524	1.313	0.67	3.000	4.00	52.0
5	$AUC_{0-\tau}$（ng· h/mL）	7	32.673	10.356	22.802	29.188	51.828	31.7
5	$t_{1/2}$（h）	7	20.651	3.764	14.94	20.990	26.17	18.2
6	C_{min}（ng/mL）	7	0.766	0.238	0.535	0.688	1.111	31.1
コホート 2（20 mg）								
日	パラメーター	例	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	変動係数
1	C_{max}（ng/mL）	7	2.952	0.666	2.260	2.787	3.891	22.6
1	t_{max}（h）	7	2.003	1.116	1.00	1.520	4.00	55.7
1	$AUC_{0-\infty}$（ng· h/mL）[a]	7	49.522	10.995	36.213	49.210	65.024	22.2
5	C_{max}（ng/mL）	7	5.040	1.358	3.478	4.469	6.671	27.0
5	t_{max}（h）	7	1.743	0.955	0.70	1.500	3.00	54.8
5	$AUC_{0-\tau}$（ng· h/mL）	7	57.832	16.961	40.601	52.123	83.849	29.3
5	$t_{1/2}$（h）	7	24.790	4.684	18.69	23.390	33.71	18.9
6	C_{min}（ng/mL）	7	1.293	0.468	0.806	1.132	2.182	36.2
コホート 3（40 mg）								
日	パラメーター	例	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	変動係数
1	C_{max}（ng/mL）	7	9.907	9.907	4.043	9.582	14.510	37.6
1	t_{max}（h）	7	1.221	0.393	1.00	1.000	2.00	32.2
1	$AUC_{0-\infty}$（ng· h/mL）[a]	7	117.072	35.366	69.040	120.986	159.704	30.2
5	C_{max}（ng/mL）	7	11.647	3.565	7.443	11.430	17.050	30.6
5	t_{max}（h）	7	2.071	1.239	1.00	1.500	4.00	59.8
5	$AUC_{0-\tau}$（ng· h/mL）	7	132.328	34.530	91.342	147.388	183.815	26.1
5	$t_{1/2}$（h）	7	24.476	3.595	20.33	23.610	28.71	14.7
6	C_{min}（ng/mL）	7	2.961	0.930	1.867	2.942	4.682	31.4

a：$AUC_{0-\infty}$ reported for informatory purposes as the extrapolated area was higher than 20 %.

Number of subjects having $AUC_{0-\infty}$ higher than 20% were n = 7（10 mg）, n = 7（20 mg） and n = 5（40 mg）

［5.3.3.1.1 Table 6 を改変］

表 2.7.2.2-3　BCP-OH の薬物動態パラメーター

コホート 1（10 mg）								
日	パラメーター	例	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	変動係数
1	C_{max}（ng/mL）	7	1.148	0.194	0.891	1.126	1.433	16.9
1	t_{max}（h）	7	4.857	1.069	4.00	4.000	6.00	22.0
1	$AUC_{0-\infty}$（ng· h/mL）[a]	7	26.664	5.700	19.504	25.274	35.655	21.4
5	C_{max}（ng/mL）	7	2.098	0.320	1.610	2.128	2.578	15.2
5	t_{max}（h）	7	5.714	1.380	4.00	6.000	8.00	24.2
5	$AUC_{0-\tau}$（ng· h/mL）	7	35.846	3.997	29.103	36.953	40.612	11.2
5	$t_{1/2}$（h）	7	35.910	6.548	24.67	36.040	43.81	18.2
6	C_{min} (ng/mL)	7	1.062	0.096	0.963	1.069	1.188	9.1
コホート 2（20 mg）								
日	パラメーター	例	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	変動係数
1	C_{max}（ng/mL）	7	1.970	0.381	1.483	1.861	2.513	19.3
1	t_{max}（h）	7	4.574	1.393	3.00	4.000	6.00	30.5
1	$AUC_{0-\infty}$（ng· h/mL）[a]	7	42.896	8.745	31.733	44.852	53.116	20.4
5	C_{max}（ng/mL）	7	3.103	0.592	2.441	3.087	4.180	19.1
5	t_{max}（h）	7	3.786	1.349	1.50	4.000	6.00	35.6
5	$AUC_{0-\tau}$（ng· h/mL）	7	50.608	11.467	37.458	44.863	70.668	22.7
5	$t_{1/2}$（h）	7	36.007	6.242	30.75	33.310	48.97	17.3
6	C_{min} (ng/mL)	7	1.364	0.373	0.938	1.307	1.964	27.4
コホート 3（40 mg）								
日	パラメーター	例	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	変動係数
1	C_{max}（ng/mL）	7	3.981	1.055	2.249	3.937	5.742	26.5
1	t_{max}（h）	7	4.296	2.055	2.00	4.000	8.00	47.9
1	$AUC_{0-\infty}$（ng· h/mL）[a]	7	92.684	26.112	64.271	91.781	130.854	28.2
5	C_{max}（ng/mL）	7	6.758	1.733	4.017	7.306	8.748	25.7
5	t_{max}（h）	7	3.857	1.463	1.00	4.000	6.00	38.0
5	$AUC_{0-\tau}$（ng· h/mL）	7	112.959	30.137	68.756	118.440	145.309	26.7
5	$t_{1/2}$（h）	7	32.967	2.952	29.57	32.200	37.20	9.0
6	C_{min} (ng/mL)	7	3.188	0.899	1.910	3.362	4.207	28.2

a : $AUC_{0-\infty}$ reported for informatory purposes as the extrapolated area was higher than 20%. Number of subjects having $AUC_{0-\infty}$ higher than 20% were n = 7（10 mg）, n = 7（20 mg） and n = 6（40 mg）

［5.3.3.1.1 Table 7 を改変］

2.7.2.2.2.2　外国人での薬物動態

（1）　健康被験者にルパタジン 10 mg の経口液剤及び経口錠剤を投与したときのバイオアベイラビリティ試験（試験番号 UR/FC[redacted]/I-02、参照番号 2.7.6.1、参考資料）

健康被験者 12 例を対象とし、ルパタジン 10 mg 錠、ルパタジン 10 mg 液（被験経口液剤：1 mg/mL 溶液）及びルパタジン 10 mg 用時調製液（参照液剤：1 mg/mL）を投与し、薬剤の相対的 BA を評価した。

なお、液剤製剤は、その後、成人用として開発を行わなかったため、本項では、選択した開発剤型（錠剤）及び被験経口液剤の成績のみを記載した。

ルパタジンの血漿中薬物動態パラメーターを表 2.7.2.2-4 に、BCP の血漿中薬物動態パラメーターを表 2.7.2.2-5 に、BCP-OH の血漿中薬物動態パラメーターを表 2.7.2.2-6 に示す。

表 2.7.2.2-4　ルパタジンの薬物動態パラメーター

パラメーター	ルパタジン錠剤（12 例）	被験経口液剤（12 例）
AUC_{0-t}（ng·h/mL）	4.702（2.215）	8.809（3.472）
C_{max}（ng/mL）	2.233（1.396）	2.330（0.768）
t_{max}（h）	0.792（0.279） 中央値＝0.75	0.792（0.424） 中央値＝0.75

平均値（標準偏差）

［5.3.1.2.1：6.5.1.1 項 Table を改変］

表 2.7.2.2-5　BCP の薬物動態パラメーター

パラメーター	ルパタジン錠剤（12 例）	被験経口液剤（12 例）
AUC_{0-t}（ng·h/mL）	16.674（7.281）	18.402（10.043）
C_{max}（ng/mL）	1.333（0.522）	1.488（0.762）
t_{max}（h）	2.59（1.487） 中央値＝2.75	1.5（0.941） 中央値＝1.25

平均値（標準偏差）

［5.3.1.2.1：6.5.1.2 項 Table を改変］

表 2.7.2.2-6　BCP-OH の薬物動態パラメーター

パラメーター	ルパタジン錠剤（12 例）	被験経口液剤（12 例）
AUC_{0-t}（ng·h/mL）	13.508（5.074）	14.002（7.194）
C_{max}（ng/mL）	0.685（0.286）	0.689（0.254）
t_{max}（h）	5.000（1.044） 中央値＝5	4.917（1.165） 中央値＝5

平均値（標準偏差）

［5.3.1.2.1：6.5.1.3 項 Table を改変］

ルパタジン 10 mg 錠経口投与後の t_{max}（中央値）は 0.75 h、C_{max} 及び AUC_{0-t}（平均値）はそれぞれ 2.23 ng/mL 及び 4.70 ng·h/mL であった。

ルパタジンの代謝物の C_{max} 及び AUC_{0-t}（平均値）は、BCP ではそれぞれ 1.33 ng/mL 及び 16.67 ng·h/mL、BCP-OH ではそれぞれ 0.69 ng/mL 及び 13.51 ng·h/mL であった。

（2） 健康被験者にルパタジンを投与したときの QT/QTc 間隔への影響を評価する、無作為化、プラセボ及び陽性対照、並行群間比較試験（試験番号 IC012/RUP/1/[redacted]、2.7.6.53、評価資料）

本試験においては QT/QTc 間隔への影響と共に、ルパタジンの単回投与後及び反復投与後（定常状態）における用量反応及び薬物動態及び薬力学的関係を、海外の臨床推奨用量（10 mg/day）及び当該用量を超える用量（100 mg/day）において検討した。

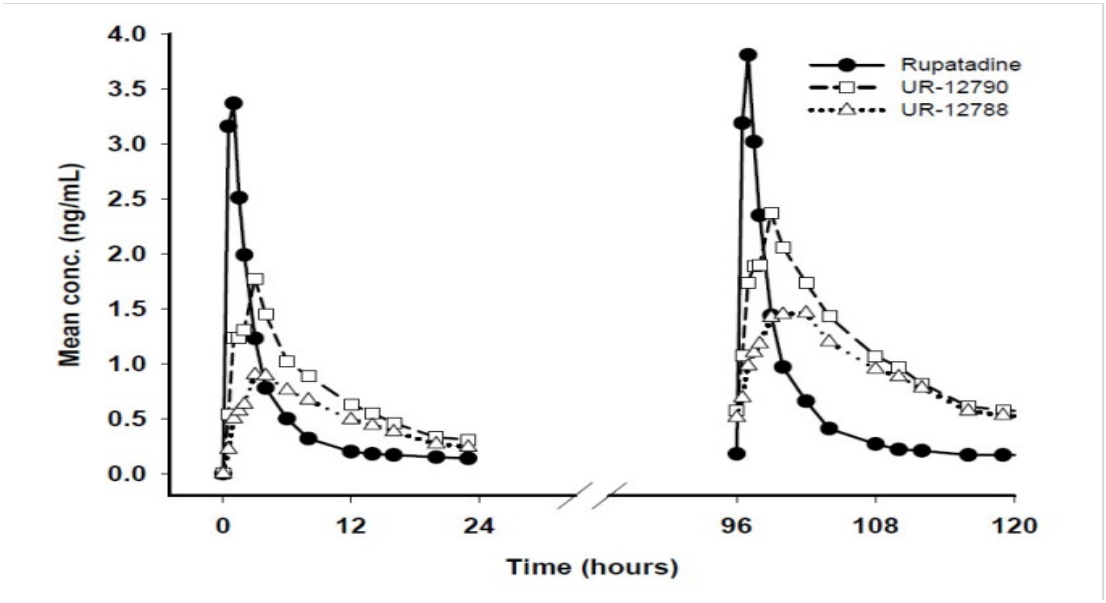
本試験は、ルパタジンをモキシフロキサシンと比較した、無作為化、並行群間比較、プラセボ対照試験であり、プラセボ投与期間である 24 時間のベースライン期間（Day 0）終了後、各被験者は以下のいずれかの処置を受けた（1 群 40 例で割り付けられた）。

a）ルパタジン 10 mg：1 日 1 回 5 日間投与
b）ルパタジン 100 mg：1 日 1 回 5 日間投与
c）プラセボ：1 日 1 回 5 日間投与
d）モキシフロキサシン 400 mg：Day 1 及び Day 5 に 1 日 1 回投与

健康被験者 40 例を対象とし、ルパタジン及びその代謝物である BCP 及び BCP-OH の薬物動態プロファイルを、単回（初回）及び 5 日間反復投与後において評価した。

さらに、本試験では単回投与及び反復投与のいずれもが実施されて、ルパタジン 100 mg 投与時の薬物動態プロファイルを評価した。

ルパタジン 10 mg 単回（初回）投与後及び反復投与後におけるルパタジン、BCP 及び BCP-OH の血漿中濃度の推移を図 2.7.2.2-4 に示す。



UR-12790：BCP、UR-12788：BCP-OH

図 2.7.2.2-4 ルパタジン 10 mg 単回（初回）投与後及び反復投与後におけるルパタジン、BCP 及び BCP-OH の血漿中濃度（平均値）の推移

[5.3.5.4.1 Fig 5、7 及び 9 を改変]

ルパタジン 10 mg 単回(初回)経口投与後のルパタジンの薬物動態パラメーターを表 2.7.2.2-7、同用量における反復経口投与後の薬物動態パラメーターを表 2.7.2.2-8 に示す。

表 2.7.2.2-7　ルパタジン 10 mg 単回（初回）投与後の
ルパタジン、BCP 及び BCP-OH の薬物動態パラメーター

パラメーター	ルパタジン	BCP	BCP-OH
C_{max}（ng/mL）	4.03（3.34-4.71）	1.81（1.65-1.98）	0.96（0.88-1.05）
$AUC_{0-\tau}$（ng·h/mL）	11.27（9.35-13.19）	17.00（14.98-19.02）	11.56（10.61-12.51）
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	12.36（10.31-14.41）	21.48（18.31-24.66）	15.15（13.95-16.34）
V_z/F（L）	7567.27（6549.47-8585.08）	NA	NA
CL/F（L/h）	1035.75（862.13-1209.38）	NA	NA
$t_{1/2}$（h）	6.07（5.00-7.15）	9.29（8.60-9.98）	10.41（9.35-11.48）
MRT（h）	5.81（5.09-6.53）	13.85（12.93-14.77）	16.60（15.27-17.93）

平均値（95%信頼区間）、NA：該当なし

［5.3.5.4.1 Table 15、16 及び 17 を改変］

表 2.7.2.2-8　ルパタジン 10 mg 5 日間反復投与後の
ルパタジン、BCP 及び BCP-OH の薬物動態パラメーター

パラメーター	ルパタジン	BCP	BCP-OH
C_{max}（ng/mL）	4.49（3.84-5.15）	2.46（2.15-2.76）	1.58（1.45-1.70）
C_{min}（ng/mL）	0.13（0.12-0.15）	0.54（0.39-0.68）	0.48（0.44-0.53）
C_{avg}（ng/mL）	0.61（0.51-0.70）	1.18（0.96-1.39）	0.94（0.86-1.03）
$AUC_{0-\tau}$（ng·h/mL）	14.55（12.31-16.79）	28.21（23.00-33.42）	22.65（20.69-24.62）
V_z/F（L）	9798.76（8214.49-11383.03）	NA	NA
CL_{SS}/F（L/h）	864.92（708.61-1021.23）	NA	NA
PTF（%）	750.16（677.18-823.13）	179.65（165.57-193.72）	116.93（110.18-123.68）
R_{theor}	1.22（1.14-1.31）	1.87（1.75-1.98）	3.02（2.74-3.30）

平均値（95%信頼区間）、NA：該当なし

［5.3.5.4.1 Table 15、16 及び 17 を改変］

次に、ルパタジン 100 mg 単回（初回）経口投与後のルパタジンの薬物動態パラメーターを表 2.7.2.2-9、同用量における反復経口投与後の薬物動態パラメーターを表 2.7.2.2-10 に示す。

ルパタジン 10 及び 100 mg 投与後、ルパタジンは単回（初回）及び反復投与いずれも速やかに吸収された（t_{max}：1 h）。

ルパタジン 100 mg 単回（初回）及び反復投与時に血漿クリアランスの低下によって用量比例性を上回る濃度上昇が認められたことから、ルパタジンの代謝が律速過程である可能性が示唆された。

表 2.7.2.2-9　ルパタジン 100 mg 単回（初回）経口投与後のルパタジン、BCP 及び BCP-OH の薬物動態パラメーター

パラメーター	ルパタジン	BCP	BCP-OH
C_{max}（ng/mL）	68.35（57.38-79.33）	23.10（20.66-25.54）	7.53（6.69-8.36）
$AUC_{0-\tau}$（ng·h/mL）	214.46（188.44-240.48）	198.90（177.31-220.49）	88.65（80.87-96.44）
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	238.20（208.37-268.04）	261.42（227.30-295.54）	131.68（117.72-145.64）
V_z/F（L）	6966.83（5755.32-8178.34）	NA	NA
CL/F（L/h）	498.99（414.30-583.68）	NA	NA
$t_{1/2}$（h）	9.94（8.82-11.06）	10.97（9.35-12.60）	14.08（11.97-16.19）
MRT（h）	8.06（7.37-8.75）	15.69（13.87-17.52）	21.04（18.30-23.77）

平均値（95%信頼区間）、NA：該当なし

［5.3.5.4.1 Table 15、16 及び 17 を改変］

表 2.7.2.2-10　ルパタジン 100 m 錠 5 日間反復投与後の定常状態におけるルパタジン、BCP 及び BCP-OH の薬物動態パラメーター

パラメーター	ルパタジン	BCP	BCP-OH
C_{max}（ng/mL）	81.08（67.86 - 94.30）	35.52（31.27 - 39.77）	12.27（10.99 - 13.54）
C_{min}（ng/mL）	2.36（1.88-2.85）	6.96（5.72-8.20）	3.85（3.46-4.25）
C_{avg}（ng/mL）	12.35（10.62-14.08）	16.65（14.17·19.14）	7.29（6.71-7.87）
$AUC_{0-\tau}$（ng·h/mL）	296.37（254.93-337.81）	399.70（339.97-459.42）	174.95（161.05-188.85）
V_z/F（L）	7904.14（6787.33-9020.96）	NA	NA
CL_{SS}/F（L/h）	400.81（342.31-459.32）	NA	NA
PTF（%）	636.54（585.61-687.48）	181.78（164.58-198.98）	113.93（103.05-124.81）
R_{theor}	1.43（1.39-1.47）	1.86（1.62-2.10）	2.87（2.57-3.17）

平均値（95%信頼区間）、NA：該当なし

［5.3.5.4.1 Table 15、16 及び 17 を改変］

（3）　健康男性被験者にルパタジンを単回投与したときの薬物動態試験（試験番号 RD 477/209[redacted]、2.7.6.13、参考資料）

健康男性被験者 8 例を対象とし、ルパタジンフマル酸塩 10、20 及び 40 mg（ルパタジンとして、7.8、15.6 及び 31.2 mg）のルパタジン（錠剤）を投与した。各用量の投与間に 14 日間のウォシュアウト期間を設定した。さらに、ヒスタミン誘発性発赤抑制率により薬力学的評価も行った。

ルパタジンの血漿中薬物動態パラメーターを表 2.7.2.2-11 に、BCP の血漿中薬物動態パラメーターを表 2.7.2.2-12 に示す。

ルパタジンフマル酸塩 10 mg 単回投与後の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$（平均値）は、それぞれ 2.3 ng/mL 及び 8.7 ng·h/mL であった。ルパタジンの代謝物である BCP の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$（平均値）は、それぞれ 1.6 ng/mL 及び 25.8 ng·h /mL であった。

ルパタジンフマル酸塩 20 mg 単回投与後の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$（平均値）は、それぞれ 5.8 ng/mL 及び 22.2 ng·h/mL であり、BCP の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$（平均値）は、それぞれ、3.3 ng/mL 及び 60.9 ng·h/mL であった。

ルパタジンフマル酸塩 40 mg 単回投与後の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$（平均値）は、それぞれ 14.7 ng/mL 及び 54.0 ng·h/mL であり、BCP の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$（平均値）は、それぞれ、6.5 ng/mL 及び 138.4 ng·h/mL であった。

表 2.7.2.2-11　ルパタジンの薬物動態パラメーター

パラメーター	ルパタジンフマル酸塩 10 mg	ルパタジンフマル酸塩 20 mg	ルパタジンフマル酸塩 40 mg
C_{max}（ng/mL）	2.3（0.8）	5.8（1.3）	14.7（4.2）
t_{max}（h）	0.9（0.2）	0.9（0.4）	0.8（0.3）
$t_{1/2}$（h）	4.6（2.8）	6.0（3.1）	12.9（6.3）
AUC_{0-t}（ng·h/mL）	7.6（2.7）	20.5（3.3）	51.4（11.4）
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	8.7（3.1）	22.2（3.8）	54.0（12.4）

平均値（標準偏差）

［5.3.3.1.2：10.5 項 Table を改変］

表 2.7.2.2-12　BCP の薬物動態パラメーター

パラメーター	ルパタジンフマル酸塩 10 mg	ルパタジンフマル酸塩 20 mg	ルパタジンフマル酸塩 40 mg
C_{max}（ng/mL)	1.6（0.7）	3.3（1.3）	6.5（1.4）
t_{max}（h）	1.8（1.2）	1.4（0.4）	1.6（0.3）
$t_{1/2}$（h）	13.6（7.4）	27.9（9.5）	29.8（5.9）
AUC_{0-t}（ng·h/mL）	22.2（7.0）	51.9（17.8）	104.0（51.4）
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	25.8（7.5）	60.9（20.7）	138.4（40.8）

平均値（標準偏差）

［5.3.3.1.2：10.6 項 Table を改変］

（4）　健康男性被験者にルパタジンを反復投与したときの薬物動態試験（試験番号 RD 477/209[redacted]、2.7.6.14、参考資料）

健康男性被験者 15 例を対象とし、12 例には 1 期にルパタジンフマル酸塩 20 mg 及び 2 期に 40 mg（いずれも錠剤、ルパタジンとして 15.6 及び 31.2 mg）、3 例には 1 期、2 期共にプラセボ錠を 1 日 1 回、7 日間投与した。さらに、ヒスタミン誘発性発赤抑制率により薬力学的評価も実施した。

ルパタジンの血漿中薬物動態パラメーターを表 2.7.2.2-13 に、BCP の血漿中薬物動態パラメーターを表 2.7.2.2-14 に示す。

表 2.7.2.2-13　ルパタジンの薬物動態パラメーター

	ルパタジンフマル酸塩 20 mg		ルパタジンフマル酸塩 40 mg	
パラメーター	初回	7 日間反復投与	初回	7 日間反復投与
C_{max}（ng/mL）	5.51（2.20）	7.41（4.32）	14.39（5.31）	26.65（14.88）
AUC_{0-24}（ng·h/mL）	22.49（9.44）	29.29（14.69）	62.37（24.48）	115.11（61.70）
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	NA	31.81（15.39）	NA	126.36（64.95）

平均値（標準偏差）、NA：該当なし

［5.3.3.1.3：10.9.1 項 Table を改変］

表 2.7.2.2-14　BCP の薬物動態パラメーター

	ルパタジンフマル酸塩 20 mg		ルパタジンフマル酸塩 40 mg	
パラメーター	初回	7 日間反復投与	初回	7 日間反復投与
C_{max}（ng/mL）	2.23（0.31）	3.02（0.61）	4.58（1.44）	7.06（2.08）
AUC_{0-24}（ng·h/mL）	26.14（4.19）	40.78（11.29）	52.20（17.92）	88.48（34.32）
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	NA	79.22（23.89）	NA	159.40（91.17）

平均値（標準偏差）、NA：該当なし

［5.3.3.1.3：10.9.2 項 Table を改変］

ルパタジン及びその代謝物である BCP いずれの化合物も、治療開始から 3～5 日後において定常状態に達すると推定された。

（5）　健康男性被験者に ^{14}C-ルパタジンを単回経口投与したときの吸収、代謝及び排泄を評価する試験＜マスバランス試験＞（試験番号 URC023/993407、2.7.6.15、参考資料）

健康男性被験者（65 歳以上を含む）6 例を対象とし、^{14}C-ルパタジンフマル酸塩水溶液（ルパタジンとして 40 mg に相当）を単回経口投与した。放射能濃度は LSC により測定し、ルパタジン未変化体及び代謝物は LC/MS/MS により測定され、主要なヒト尿中代謝物は質量分析及び核磁気共鳴（NMR）により同定した。

血漿中の総放射能濃度（平均値）は ^{14}C ルパタジン経口投与後、投与 15 分後（初回サンプリング時）で 20 ngEq/mL、投与 1 時間後で 155 ngEq/mL であった。その後、投与 6 時間後までほぼ一定の数値を維持した後、減少し始め、投与 48 時間後では 29 ngEq/mL となり、それ以降は検出限界未満（14 ngEq/mL 未満）であった。

各被験者の C_{max} は 168～249 ngEq/mL（平均値：189 ngEq/mL）、t_{max} は 1～6 h（中央値：1.75 h）、$t_{1/2}$ は 18.4～41.9 h（平均値：24.6 h）であった。全血中放射能濃度は、血漿中放射能濃度より低く、その約 60～90%で推移した。このことから、ルパタジン及びその代謝物の血球移行性が低いことが示された。

^{14}C-ルパタジンフマル酸塩は、経口投与後 7 日間で投与放射能の 95.56%が排泄された。このうち、34.64%は尿中に、60.92%は糞便中に排泄された。最初の 24 時間において、19.96%が尿中に、

7.9%が糞便中に排泄された。このデータから、投与量の 3 分の 1 以上が消化管から吸収されることが示された。

19 個の放射能成分が検出され、このうち最も極性が低くクロマトグラム上未変化体に相当する成分は、尿中及び糞便中放射能の 1%未満であった。

ルパタジンの主な代謝経路には、種々の酸化プロセス（ピペリジンのメチル基のカルボン酸への酸化及び 3 環構造の 3-、5-、6-位の水酸化）及びピペリジンの窒素の *N*-アルキル化が関与していた。3-hydroxylated-*N*-dealkylated 代謝物（BCP-OH）の *O*-グルクロン酸抱合体が主尿中代謝物及び主血漿中代謝物として同定された。

また、未変化体（ルパタジン）の血漿中濃度は投与後上昇し、投与 45 分後に最高値（20.5 ng/mL）となり、その後、減少し、投与 36 時間後には 0.39 ng/mL であった。

データのバラツキ、$t_{1/2}$ に対して測定期間が短かったことにより、多くの被験者では未変化体の終末相の $t_{1/2}$ を適切に計算することはできなかったが、平均値は 13.1 h と推定された。

ルパタジンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}all}$（平均値）は、それぞれ 23.3 ngEq/mL 及び 103.5 ngEq·h/mL であった。BCP の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}all}$（平均値）は、それぞれ 6.71 ngEq/mL 及び 85.2 ngEq·h/mL、BCP-OH の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}all}$（平均値）は、それぞれ 2.92 ngEq/mL 及び 63.9 ngEq·h/mL、UR-12335 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}all}$（平均値）は、それぞれ 66.1 ngEq/mL 及び 1553 ngEq·h/mL であった。

以上の結果から、ルパタジンは、経口投与、体内吸収後、その多くが初回通過効果を受け、未変化体としての排泄量は投与量の 1%未満であることが示された。

（6） 健康成人被験者に新規の H_1 及び PAF 拮抗薬であるルパタジンを単回投与したときの用量漸増、忍容性試験（試験番号 RD 477/20680、2.7.6.24、参考資料）

健康男性被験者 19 例を対象とし、6 種類の異なる用量のルパタジンフマル酸塩（2、5、10、20、40 及び 80 mg、ルパタジンとして 1.56、3.9、7.8、15.6、31.2 及び 62.4 mg）をカプセルに封じることにより盲検化した製剤の経口投与による忍容性、薬物動態及び薬力学的プロファイルを評価した。

グループ 1 には 2 及び 5 mg、グループ 2 には 10 及び 20 mg、グループ 3 には 40 及び 80 mg のルパタジンフマル酸塩が投与された。薬物動態プロファイルは、40 及び 80 mg 群で評価した。

ルパタジンフマル酸塩 40 又は 80 mg 投与後、血漿中ルパタジン濃度（平均値）は、それぞれ 1.33 及び 1.50 時間で C_{max} に達し、$t_{1/2}$（平均値）は、それぞれ 10.16 及び 14.34 時間であった。ルパタジンフマル酸塩 40 mg 投与後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$（平均値）は、それぞれ 16.63 ng/mL 及び 71.94 ng· h/mL であり、ルパタジンフマル酸塩 80 mg 投与後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$（平均値）はそれぞれ 38.03 ng/mL 及び 185.39 ng· h/mL であった。

2.7.2.2.3 内因性要因の検討

2.7.2.2.3.1 健康高齢被験者及び健康若年被験者にルパタジン10 mgを反復経口投与したときの薬物動態を評価する第I相、非盲検試験（試験番号 UR/FC[redacted]/I-01、2.7.6.16、参考資料）

本試験は、健康な若年被験者（18～35 歳）12 例及び高齢被験者（64～72 歳）12 例を対象とし、ルパタジン 10 mg 反復経口投与後 1 及び 7 日目のルパタジン、その代謝物である BCP 及び BCP-OH における薬物動態を評価した。

ルパタジンの血漿中薬物動態パラメーターを表 2.7.2.2-15 に、BCP の血漿中薬物動態パラメーターを表 2.7.2.2-16 に、BCP-OH の血漿中薬物動態パラメーターを表 2.7.2.2-17 に示す。

表 2.7.2.2-15　ルパタジンの薬物動態パラメーター

パラメーター	高齢被験者（12 例）	若年被験者（12 例）	Mann Whitney 法	ANOVA
	初回（Day1）			
C_{max}（ng/mL）	2.52 ± 0.99	1.54 ± 0.72	p = 0.0153	p = 0.0184
$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）	9.75 ± 3.08	6.43 ± 3.58	p = 0.0209	p = 0.0172
$t_{1/2}$（h）	6.24 ± 3.32（11 例）	4.04 ± 1.57	NS	NS
－	7 日間反復投与（Day 7）		－	－
C_{max}（ng/mL）	3.24 ± 1.03	1.99 ± 1.17	p = 0.0067	p = 0.0049
$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）	14.24 ± 5.56	8.37 ± 4.82	p = 0.0102	p = 0.0044
$t_{1/2}$（h）	8.71 ± 6.23（11 例）	5.85 ± 1.89	NS	NS
CL_{ss}/F（L/h）	798.18 ± 284.66	1556.24 ± 754.59	p = 0.0102	p = 0.0036

平均値 ± 標準偏差、NS：有意差なし（p＞0.05）

［5.3.3.3.1 Table 8 を改変］

表 2.7.2.2-16　BCP の薬物動態パラメーター

パラメーター	高齢被験者（12 例）	若年被験者（12 例）	Mann Whitney 法	ANOVA
	初回（Day1）			
C_{max}（ng/mL）	1.51 ± 0.34	1.43 ± 0.47	NS	NS
$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）	16.47 ± 3.67	15.86 ± 6.11	NS	NS
－	7 日間反復投与（Day 7）		－	－
C_{max}（ng/mL）	2.34 ± 1.01	1.91 ± 0.85	NS	NS
$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）	30.66 ± 18.07	24.66 ± 11.07	NS	NS
$t_{1/2}$（h）	33.28 ± 12.58	21.56 ± 3.48	p = 0.0003	p = 0.0051

平均値 ± 標準偏差、NS：有意差なし（p＞0.05）

［5.3.3.3.1 Table 9 を改変］

表 2.7.2.2-17　BCP-OH の薬物動態パラメーター

パラメーター	高齢被験者（12 例）	若年被験者（12 例）	Mann Whitney 法	ANOVA
	初回（Day1）			
C_{max}（ng/mL）	0.90 ± 0.29	0.77 ± 0.20	NS	NS
$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）	12.50 ± 4.10	11.21 ± 3.50	NS	NS
－	7 日間反復投与（Day 7）		－	－
C_{max}（ng/mL）	1.44 ± 0.47	1.28 ± 0.46	NS	NS
$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）	24.17 ± 7.62	21.63 ± 9.04	NS	NS
$t_{1/2}$（h）	41.34 ± 8.11	35.30 ± 5.65	NS	p = 0.0458

平均値 ± 標準偏差、NS：有意差なし（p＞0.05）

［5.3.3.3.1 Table 10 を改変］

投与 7 日目のルパタジンの AUC_{0-24} 及び C_{max} は、高齢被験者では若年被験者よりも有意に高かった（C_{max} : 高齢被験者 3.24 ng/mL、若年被験者 1.99 ng/mL、AUC_{0-24} : 高齢被験者 14.24 ng·h/mL、若年被験者 8.37 ng·h /mL）。

また、CLss/F は、高齢被験者では若年被験者よりも有意に低かった（高齢被験者：798.18 L/h、若年被験者：1556.24 L/h）。

投与 7 日目のルパタジンの $t_{1/2}$（平均値）は、高齢被験者では 8.71 h、若年被験者では 5.85 h であった。BCP 及び BCP-OH では、BCP の $t_{1/2}$ を除き、両群間に薬物動態パラメーターに有意差はなかった。

薬理活性に寄与する代謝物の全身曝露が若年被験者及び高齢被験者の間で違いがないことを考慮すると、有効性の観点から高齢者に対する用量の低減は有効性の低下につながる可能性がある。一方、安全性の観点からは、ルパタジン 10 mg 投与は、高齢被験者において臨床的に意義のある有害事象の発現は認められず、良好な忍容性を示したことから、高齢被験者において用量を調整する必要はないと考えられた。

2.7.2.2.3.2 皮膚疾患に伴うそう痒を対象とした長期投与試験（試験番号 TK-041-0202、2.7.6.51、評価資料）

本試験は、皮膚疾患に伴うそう痒を有する患者 206 例を対象とし、ルパタジンを 1 日 1 回反復経口投与（10 又は 20 mg）したときのルパタジンの有効性及び長期投与における安全性を検討すると共に、投与開始 2 週後の成人及び小児（12～17 歳）の薬物動態を比較した。

ルパタジン及びその代謝物である BCP の血漿中薬物動態を評価した。

血漿中薬物濃度測定のため、治療期 2 週後において、ルパタジン 10 mg 投与後に被験者 1 例当り 2 時点［投与前及び投与後 40 分～2 時間（成人でのルパタジンの t_{max} を挟むように設定）］で採血し、ルパタジン及び BCP の投与前後 2 時点の血中濃度を小児及び成人で比較検討した。

成人（176 例、18～64 歳）及び小児（23 例、12～17 歳）の、血漿中ルパタジン及び BCP 濃度とルパタジン投与からの時間の散布図を図 2.7.2.2-5 及び図 2.7.2.2-6 に示す。

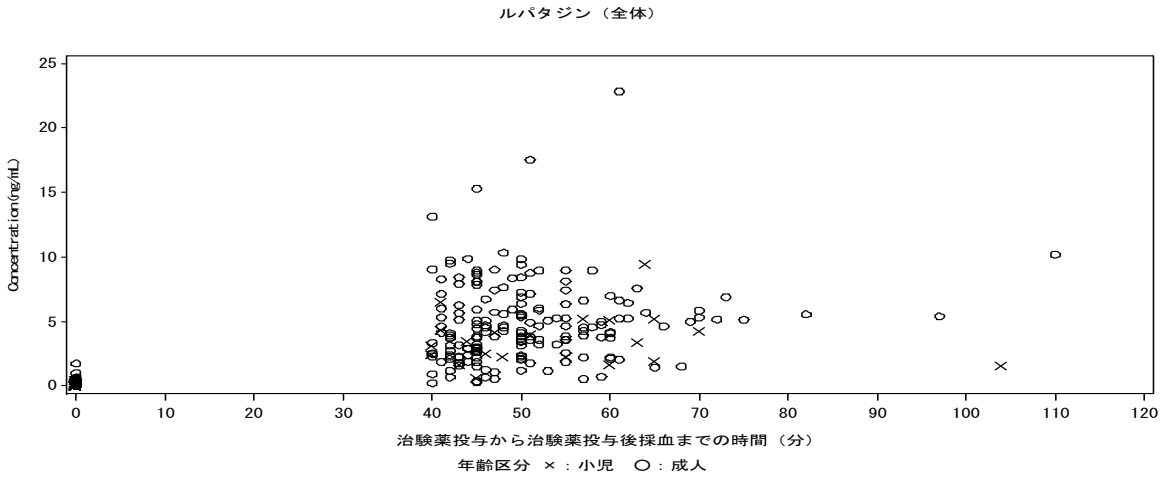


図 2.7.2.2-5 ルパタジン血漿中濃度（ng/mL）とルパタジン投与からの時間（分）の散布図（薬物動態解析対象集団）

[5.3.5.2.2 図 11-4-13 を引用]

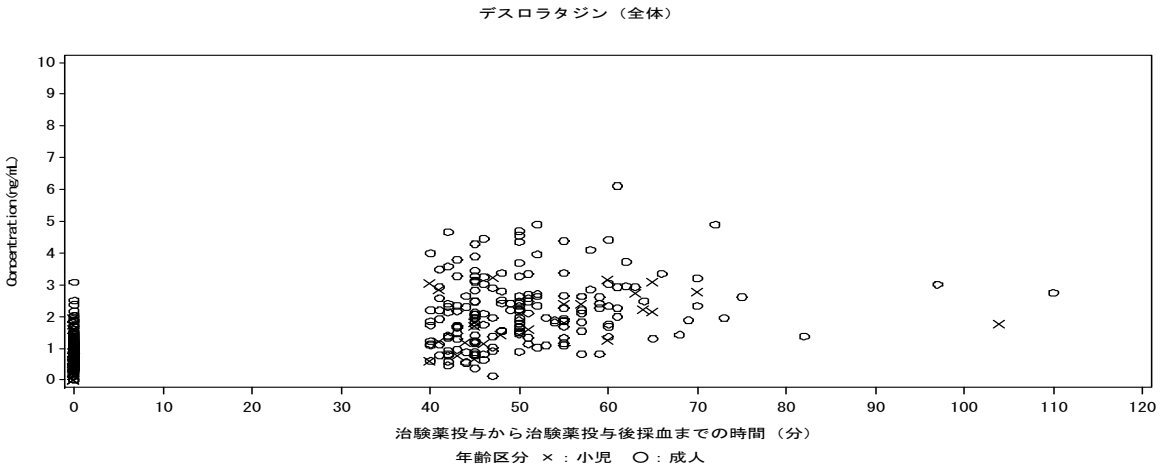


図 2.7.2.2-6 BCP 血漿中濃度（ng/mL）とルパタジン投与からの時間（分）の散布図（薬物動態解析対象集団）

[5.3.5.2.2 図 11-4-15 を引用]

成人と比較し、小児の症例数は少ないものの、小児と成人の分布は重なり合っており、成人と小児で用量の変更は必要ないと考えられた。

2.7.2.2.4 外因性要因の検討

2.7.2.2.4.1 健康被験者に空腹時又は非空腹時にルパタジン20 mg を単回経口投与したときの薬物動態を評価する試験（試験番号 UR/FC[redacted]/I-02、2.7.6.17、参考資料）

ルパタジンと共に摂取される高脂肪標準食が、ルパタジンの薬物動態パラメーターに与える影響を評価した。

健康被験者 24 例を対象とし、空腹時又は非空腹時にルパタジン 20 mg（10 mg 錠 2 錠）を単回経口投与した。

ルパタジンの t_{max}（平均値 ± 標準偏差。以下同じ）は、空腹時で 0.90 ± 0.36 h、非空腹時で 1.75 ± 1.03 h であった。また、C_{max} は空腹時で 4.57 ± 2.60 ng/mL、非空腹時で 4.30 ± 2.57 ng/mL、AUC_{0-t} は、空腹時で 16.59 ± 10.62 ng·h/mL、非空腹時で 20.43 ± 10.49 ng·h/mL であった。C_{max} 及び AUC_{0-t} の空腹時／非空腹時の比の 90%信頼区間は、それぞれ 0.73～1.27 及び 1.00～1.72 であり、0.8～1.25 の範囲外であった。

BCP の C_{max} 及び AUC_{0-t} の空腹時／非空腹時の比の 90%信頼区間は、それぞれ 0.74～1.08 及び 0.75～1.24、BCP-OH の C_{max} 及び AUC_{0-t} の空腹時／非空腹時の比の 90%信頼区間は、それぞれ 0.75～1.14 及び 0.82～1.15 であり、0.8～1.25 の範囲外であった。

食事による影響は未変化体の曝露量との関連が認められ、食事摂食によりルパタジンの曝露量が約 23%増加した。この傾向は 2 つの代謝物では認められなかった。非空腹時のルパタジン及び BCP の血漿中濃度の t_{max} は、空腹時の t_{max} の約 1 時間後であった。また、空腹時及び非空腹時間で比較したときのルパタジン及び BCP の生物学的同等性は認められなかったが、食事による臨床上意義のある影響はないと考えられた。

2.7.2.2.5 相互作用

2.7.2.2.5.1 健康被験者にルパタジン 10 mg を投与したときの薬物動態とグレープフルーツジュースとの相互作用を検討する、非盲検、無作為、2 群 2 期クロスオーバー試験（試験番号 IC03RUP/I[redacted]、2.7.6.18、参考資料）

ルパタジンは CYP3A4 の基質であることが知られているため、グレープフルーツジュースとの併用によるルパタジン及びその代謝物の薬物動態パラメーター及び忍容性に及ぼす影響を評価した。

健康被験者 24 例を対象とし、グレープフルーツジュースを併用又は非併用下でルパタジン 10 mg を 1 日 1 回経口投与した。

ルパタジンとグレープフルーツジュース併用と非併用下での比較において、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$（平均値）はグレープフルーツジュース併用により有意に増加し、C_{max} 比は 2.82（90%信頼区間：2.40～3.32）、$AUC_{0-\infty}$ 比は 3.85（90%信頼区間：3.36～4.41）であった。

一方、ルパタジンの活性代謝物に関しては、BCP の C_{max} 比及び $AUC_{0-\infty}$ 比はそれぞれ 0.99（90%信頼区間：0.91～1.09）及び 0.92（90%信頼区間：0.86～0.98）であり、BCP-OH の C_{max} 比及び $AUC_{0-\infty}$ 比はそれぞれ 0.91（90%信頼区間：0.85～0.97）及び 0.93（90%信頼区間：0.85～1.01）であった。

グレープフルーツジュース併用により、ルパタジンの対数変換後の $AUC_{0-\infty}$、C_{max} 及び $t_{1/2}$ は、それぞれ約 4 倍、約 3 倍及び約 2 倍に増加した。対数変換後の CL/F 及び V_z/F は有意に減少した。t_{max} は、グレープフルーツジュース併用により約 28%延長した。

一方、BCP 及び BCP-OH の薬物動態パラメーターは、t_{max} を除き、グレープフルーツジュース併用による影響は認められなかった。

また、試験期間中に 27 件の有害事象（グレープフルーツ非併用下：11 件、グレープフルーツ併用下：13 件、最終来院時：3 件）が発現したが、いずれの事象も軽度又は中等度で、臨床的に重要な有害事象はみられず、良好な忍容性が示された。

以上のように、グレープフルーツジュースはルパタジンの代謝を阻害し、未変化体の曝露を約3 倍に上昇させたことから、ルパタジンを服用する場合、グレープフルーツジュースの摂取は注意を要すると考えられた。

2.7.2.2.5.2 健康被験者にルパタジン及びエリスロマイシンを反復経口投与したときの薬物相互作用を評価する試験（試験番号 UR/FC[redacted]/I-04、2.7.6.19、参考資料）

ルパタジンと CYP3A4 の強力な阻害剤であるエリスロマイシンとの併用が、ルパタジンの薬物動態パラメーター及び忍容性に及ぼす影響を評価した。

健康被験者 28 例を対象とし、ルパタジン 20 mg を 1 日 1 回 7 日間単独反復経口投与、エリスロマイシン 500 mg を 1 日 3 回 7 日間併用投与及びそれぞれの投与間に 10 日間のウォシュアウト期間を設定し、両薬剤を投与した。

ルパタジン及びエリスロマイシン併用とルパタジン単独投与との比較において、C_{max} 及び AUC_{0-24} は、エリスロマイシン併用により有意に増加し、C_{max} 比は 2.3（90%信頼区間：1.87～2.94）、AUC_{0-24} 比は 2.9（90%信頼区間：2.42～3.63）であった。

ルパタジンの活性代謝物に関しては、BCP の C_{max} 比及び AUC_{0-24} 比はそれぞれ 1.3（90%信頼区間：1.15～1.52）及び 1.1（90%信頼区間：0.84～1.17）であり、BCP-OH の C_{max} 比及び AUC_{0-24} 比はそれぞれ 1.0（90%信頼区間：0.89～1.14）及び 1.0（90%信頼区間：0.95～1.20）であった。

エリスロマイシンの併用によってルパタジンの血漿中濃度は 2～3 倍に増加した。一方、エリスロマイシンは、ルパタジンの代謝物である BCP 及び BCP-OH の血漿濃度には大きな影響を与えなかった。

また、試験期間中に 5 例に 9 件の有害事象（ルパタジン単独：6 件、エリスロマイシン併用下：3 件、）が発現したが、いずれの事象も軽度又は中等度であり、良好な忍容性が示された。

これらの結果から、ルパタジンを処方する場合、エリスロマイシンとの併用は注意を要すると考えられた。

2.7.2.2.5.3 健康被験者にルパタジン 10 mg 及びアジスロマイシンを併用投与したときの薬物動態及び安全性を評価する試験（試験番号 IC08RUP/1[redacted]、2.7.6.20、参考資料）

アジスロマイシンとルパタジンの併用が、ルパタジンの薬物動態パラメーター及び忍容性に及ぼす影響を評価した。

健康被験者 24 例を対象とし、アジスロマイシン（500 mg 1 日 1 回：Day 2、250 mg 1 日 1 回：Day 3～6）を併用又は非併用下でルパタジン 10 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与した。

定常状態における薬物動態解析では、ルパタジン及びアジスロマイシンの併用とルパタジン単独投与と比較し、C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ に大きな違いはなく、C_{max} 比は 1.11（90%信頼区間：0.91～1.36）、$AUC_{0-\tau}$ 比は 1.03（90%信頼区間：0.91～1.17）であった。

ルパタジンの活性代謝物に関しては、BCP の C_{max} 比及び $AUC_{0-\tau}$ 比はそれぞれ 1.09（90%信頼区間：1.00～1.20）及び 1.03（90%信頼区間：0.96～1.10）であり、BCP-OH の C_{max} 比及び $AUC_{0-\tau}$ 比はそれぞれ 1.09（90%信頼区間：1.03～1.15）及び 1.04（90%信頼区間：1.00～1.08）であった。

ルパタジンとアジスロマイシンの併用において、ルパタジン及び代謝物の薬物動態パラメーターに臨床的に意義のある変化はなかった。

また、試験期間中に 5 例に 9 件の有害事象（ルパタジン単独 : 2 件、アジスロマイシン併用下 : 7 件）が発現したが、いずれの事象も軽度又は中等度であり、良好な忍容性が示された。

以上のようにルパタジン及びアジスロマイシンの併用は忍容性が高いことから、アジスロマイシンは臨床推奨用量において、ルパタジン 10 mg と安全に併用することが可能であることが示唆された。

2.7.2.2.5.4 健康被験者にルパタジン及びケトコナゾールを反復経口投与したときの薬物動態相互作用を評価する試験（試験番号 UR/FC[redacted]/I-03、2.7.6.21、参考資料）

イミダゾール系抗真菌薬であるケトコナゾールは強力な CYP3A4 阻害作用を有することから、ケトコナゾールとルパタジンの反復併用投与により、ルパタジンの薬物動態パラメーターへの影響を評価した。

健康被験者 24 例を対象とし、ケトコナゾール（200 mg1 日 1 回）を併用又は非併用下で、ルパタジン 20 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した。なお、ケトコナゾール 200 mg は多くの薬物相互作用試験において、使用される用量である。

定常状態における薬物動態は、ルパタジンとケトコナゾールの併用はルパタジン単独投与と比較し、C_{max} 及び AUC_{0-24} に有意な増加を示し、C_{max} 比は 8.2（90%信頼区間 : 6.46～10.57）、AUC_{0-24} 比は 10.87（90%信頼区間 : 8.78～13.88）であった。ルパタジンの代謝物に関しては、BCP の C_{max} 比及び $AUC_{0-\infty}$比はそれぞれ 0.52（90%信頼区間 : 0.44～0.62）及び 0.7（90%信頼区間 : 0.52～0.72）であり、BCP-OH の C_{max} 比及び $AUC_{0-\infty}$比はそれぞれ 0.5（90%信頼区間 : 0.40～0.55）及び 0.6（90%信頼区間 : 0.42～0.56）であった。

ケトコナゾールとの併用により、ルパタジンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は約 10 倍の増加を示し、t_{max} 及び $t_{1/2}$ についてもわずかに増加した。

代謝物の薬物動態パラメーターは、t_{max} 及び $t_{1/2}$ は、ケトコナゾール併用後においてもほぼ同様であったが、C_{max} 及び AUC は、30～40%低下した。

なお、ケトコナゾールの薬物動態にルパタジン併用の影響は認められなかった。

また、試験期間中に 13 例に 17 件の有害事象（ルパタジン単独 : 8 件、ケトコナゾール併用下 : 9 件）が発現したが、いずれの事象も軽度又は中等度であり、良好な忍容性が示された。

以上のことから、ケトコナゾールは、肝初回通過効果を含むルパタジンの代謝を阻害することが示唆された。また、ケトコナゾールのような強力な CYP3P4 阻害活性を有する薬剤との併用は、注意を要すると考えられた。

2.7.2.2.5.5 健康被験者にルパタジン 10 mg 及びフルオキセチンを併用投与したときの薬物動態及び安全性を評価する試験（試験番号 IC09RUP/1[redacted]、2.7.6.22、参考資料）

CYP3A4 がルパタジンの代謝に関与する主要アイソザイムであるが、他の CYP アイソザイムである CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 等も関与している。

フルオキセチンは、抗うつ効果を期待する海外での臨床推奨用量（20 mg/day から最大 80 mg/day）を投与した場合、*in vivo* において CYP2D6 では重度、CYP3A4 では軽度～中等度、CYP2C19 では軽度の阻害ををもたらす可能性がある（CYP2C9 では阻害なし）[5)]。このため、フルオキセチンの併用がルパタジンの薬物動態パラメーター及び忍容性に及ぼす影響を評価した。

健康被験者 24 例を対象とし、ルパタジン 10 mg を 1 日 1 回及びフルオキセチン 60 mg（Day 1 では 20 mg を 1 日 3 回、Day 2～8 では 60 mg を 1 日 1 回）8 日間併用投与した。

定常状態における薬物動態は、ルパタジン及びフルオキセチンの併用はルパタジン単独投与と比較し、C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ に大きな違いはなく、C_{max} 比は 1.28（90%信頼区間：1.08～1.52）、$AUC_{0-\tau}$ 比は 1.20（90%信頼区間：1.06～1.36）であった。ルパタジンの活性代謝物に関しては、BCP の C_{max} 比及び $AUC_{0-\tau}$ 比は、それぞれ 1.42（90%信頼区間：1.28～1.58）及び 1.12（90%信頼区間：1.03～1.23）であり、BCP-OH の C_{max} 比及び $AUC_{0-\tau}$ 比は、それぞれ 1.26（90%信頼区間：1.18～1.35）及び 1.16（90%信頼区間：1.10～1.23）であった。

フルオキセチンの併用投与によりルパタジン、BCP、BCP-OH の薬物動態パラメーターは、臨床的に意義のある変化を示さなかったことから、投与量の調整は不要であると考えられた。

また、試験期間中に 66 件の有害事象（ルパタジン単独投与時：7 件、フルオキセチン投与時：21 件、フルオキセチン併用時：38 件）が発現したが、いずれの事象も軽度又は中等度であり、良好な忍容性が示された。

以上より、フルオキセチンは海外での臨床推奨用量（20 mg/day から最大 80 mg/day）においてルパタジンの BA のわずかな上昇が観察されるが、ルパタジンの薬物動態パラメーターに臨床的に有意な変化は観察されず、ルパタジンの用量調整を行う必要はないと考えられた。

2.7.2.2.5.6 健康被験者にルパタジン10 mg及びミダゾラムを併用投与したときの薬物動態及び安全性を評価する、非盲検試験（試験番号 DC01/RUP/I/[redacted]、2.7.6.23、参考資料）

ルパタジンとミダゾラムの併用が、ミダゾラムの薬物動態パラメーターに及ぼす影響を評価した。

本試験は 1～3 期から構成され、健康被験者 18 例を対象とし、1 期ではミダゾラム 7.5 mg を 1 日 1 回単独（Day 1）、2 期ではルパタジン 10 mg を 1 日 1 回単独（Day 3）、3 期ではルパタジン 10 mg を 1 日 1 回単独（Day 8～11）及びルパタジン 10 mg とミダゾラム 7.5 mg を 1 日 1 回併用（Day 12）投与した。ウォシュアウト期間として、1 期と 2 期の間は 48 時間、2 期と 3 期の間は 5 日間を設定した。

ルパタジン併用時（3 期）及び非併用時（1 期）の血漿中ミダゾラム濃度の推移を図 2.7.2.2-7 に示す。

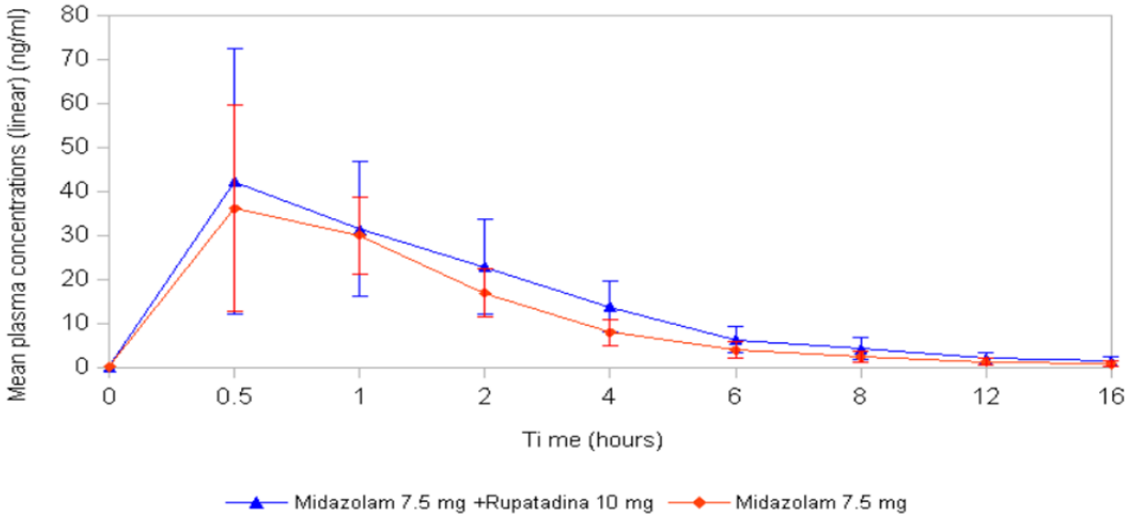


図 2.7.2.2-7 ルパタジン併用時（3 期）及び非併用時（1 期）
の血漿中ミダゾラム濃度の推移

[5.3.3.4.7 Fig 4 を引用]

ルパタジン併用時の血漿中ミダゾラム濃度は、ミダゾラム単独投与と比較し、高く推移した。

また、ミダゾラムの $AUC_{0\text{-}16}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の 3 期/1 期比は、それぞれ 136.2%（90%信頼区間：123.45～150.22%）及び 136.9%（90%信頼区間：124.58～150.46%）であった。C_{max} の 3 期/1 期比は 119.9%（90%信頼区間：99.24～144.94%）であった。これは EMA ガイドライン [3)]推奨閾値である 125%を超える値であった。

また、試験期間中に 18 例に 4 件の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（ルパタジン単独：3 件、ミダゾラム併用下：1 件）が発現したが、いずれの事象も中等度であり、良好な忍容性が示された。

以上より、ルパタジンはミダゾラムの代謝を軽度に抑制することが示唆された。

2.7.2.2.5.7 健康被験者に 2 用量のルパタジンを単回経口投与したときのアルコールの中枢作用に及ぼす影響を評価する、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び実薬対照、クロスオーバー比較試験（試験番号 UR/FC[redacted]/I-01、2.7.6.27、参考資料）

健康被験者 20 例を対象とし、ルパタジンとアルコールを併用したときの、ルパタジンの中枢作用に及ぼす影響を評価した。

被験者には、アルコール（0.8 g/kg）と併用してプラセボ、ルパタジン 10 及び 20 mg、セチリジン 10 mg 又はヒドロキシジン 25 mg をそれぞれ単回投与し、投与間に 14 日間のウォシュアウト期間を設定した。

中枢作用は、量的脳波検査、精神運動機能検査、知覚検査、注意力検査、連想検査及び主観的評価により評価した。抗ヒスタミン作用は、ヒスタミン皮内注射により誘発された丘疹及び発赤の抑制作用により検討した。

アルコール 0.8 g/kg とルパタジンとの併用において、明らかな抗ヒスタミン作用が認められた。セチリジン 10 mg 又はヒドロキシジン 25 mg 投与時に、皮膚反応性の抑制が最も強く認められた。ルパタジン 10 及び 20 mg は丘疹及び発赤をプラセボと比較して有意に抑制した。全ての治験薬において抑制は投与後 4 時間に最も強く、投与後 10 時間においても持続した。

また、ヒドロキシジン、セチリジン及びルパタジン 20 mg とアルコールの併用により、アルコール単独摂取と比較し、有意な認知機能及び精神運動機能の抑制が認められた。一方、ルパタジン 10 mg とアルコールの併用では、有意な認知機能及び精神運動機能の抑制は認められなかった。

以上のように、全ての用量の実薬は抗ヒスタミン作用を示したが、ルパタジン 10 mg 投与のみが、臨床的に意義のある中枢神経系への影響を伴わずに抗ヒスタミン作用を示した。

2.7.2.2.6 薬力学

2.7.2.2.6.1 健康男性被験者にルパタジンを単回投与したときの薬物動態試験（試験番号 RD 477/209[redacted]、2.7.6.13、参考資料）

健康男性被験者 8 例を対象とし、ルパタジンフマル酸塩 10、20 及び 40 mg（ルパタジンとして 7.8、15.6 及び 31.2 mg）単回経口投与時の薬物動態に加え、ヒスタミン誘発性発赤抑制率によりルパタジンの薬力学を評価した。

ヒスタミン誘発性発赤抑制率は、全ての投与用量においてルパタジン及び BCP の血漿中濃度の上昇に対して遅れて上昇した。

ルパタジン及び BCP の最高平均血漿中濃度到達から約 10～11 時間後に最大の発赤抑制率に達した。ルパタジン及び BCP が定量限界付近（＜0.3 ng/mL）においても 40%以上維持された。

最大抑制率は、ルパタジンフマル酸塩 10 mg 投与においては、投与後 12～24 時間、ルパタジンフマル酸塩 20 mg 投与においては、投与後 6～24 時間、ルパタジンフマル酸塩 40 mg 投与においては、投与後 4～72 時間において 60%を超えていた。

以上のように、ヒスタミン誘発性発赤抑制率及びその持続時間のいずれも用量増加に伴い上昇した。（薬物動態に関する結果は、2.7.2.2.2.2 に記載した）

2.7.2.2.6.2 健康男性被験者にルパタジンを反復投与したときの薬物動態試験（試験番号 RD 477/209[redacted]、2.7.6.14、参考資料）

健康男性被験者 12 例を対象とし、ルパタジンフマル酸塩 20 及び 40 mg（錠剤、ルパタジンとして 15.6 及び 31.2 mg）をクロスオーバー法にて、1 日 1 回、7 日間反復経口投与した。薬物動態に加え、ヒスタミン誘発性発赤抑制率によりルパタジンの薬力学を評価した。

発赤抑制率は、初回投与から反復投与（定常状態）への移行に伴い上昇した。

反復投与においては、いずれの投与用量においても最大発赤抑制率が 90%以上に上昇し、高い発赤抑制率（60%超）が、20 mg 最終投与から 48 時間後及び 40 mg 最終投与から 96 時間後まで持続した。

ルパタジンの薬力学的作用に関しては、投与期間中一貫して高く維持されることが示唆された。（薬物動態に関する結果は、2.7.2.2.2.2 に記載した）

2.7.2.2.6.3 健康成人被験者に新規の H_1 及び血小板活性化因子（PAF）拮抗薬であるルパタジンを単回投与したときの用量漸増、忍容性試験（試験番号 RD 477/20680、2.7.6.24、参考資料）

健康被験者 19 例を対象とし、6 種類の異なる用量のルパタジンフマル酸塩（2、5、10、20、40 及び 80 mg、ルパタジンとして 1.56、3.9、7.8、15.6、31.2 及び 62.4 mg）のルパタジンを単回経口投与し、忍容性、薬物動態及び薬力学的プロファイルを評価した。

グループ 1 には 2 及び 5 mg、グループ 2 には 10 及び 20 mg、グループ 3 には 40 及び 80 mg のルパタジンフマル酸塩を投与した。薬力学的プロファイルは、全ての投与群において、PAF 及びヒスタミン誘発性発赤抑制率により評価した。

PAF 及びヒスタミン誘発性発赤抑制作用はルパタジンの用量増加に伴い上昇し、抑制作用の持続期間も用量増加に伴い延長した。

PAF 誘発性発赤抑制率（平均値）の最大値は、ルパタジンフマル酸塩 2 及び 5 mg 投与において、投与後 6 時間後でそれぞれ 59.4 及び 48.8%、プラセボ投与において、投与後 96 時間で 43.1%であり、ルパタジンフマル酸塩 2 及び 5 mg 投与における PAF 誘発性発赤抑制率は、プラセボと比較し、大きな違いはなかった。

一方、ルパタジンフマル酸塩 10 mg 以上の投与では、プラセボより顕著に PAF 誘発性発赤抑制率は上昇した。

ルパタジンフマル酸塩 10 mg 投与では、PAF 誘発性発赤抑制率（平均値）の最大値は、投与後 25 時間で 41.0%であった。

ルパタジンフマル酸塩 20 mg 投与では、PAF 誘発性発赤抑制率（平均値）は、投与後 6 時間で 42.4%、投与後 25 時間で 56.4%に上昇し、投与後 49 時間においても 47.9%であり、抑制が維持された。

ルパタジンフマル酸塩 40 mg 投与では、PAF 誘発性発赤抑制率（平均値）は、投与後 4 時間で 68.1%に上昇し、投与後 6 時間で最大 87.1%となり、投与後 73 時間まで 60%以上であり、抑制が持続された。

ルパタジンフマル酸塩 80 mg 投与では、PAF 誘発性発赤抑制率（平均値）は、投与後 4 時間で 91.3%に上昇し、投与後 49 時間で最大 92.9%を示し、投与後 97 時間においても抑制が維持された。

ルパタジンフマル酸塩 2 及び 5 mg 投与において、ヒスタミン誘発性発赤抑制率（平均値）の最大値は、2 及び 5 mg 投与後 6 時間後でそれぞれ 49.4 及び 47.9%であったが、プラセボ投与では投与後 72 時間で 29.1%であった。

ルパタジンフマル酸塩 10 mg 投与におけるヒスタミン誘発性発赤抑制率（平均値）は、投与後 25 時間に 58.0%まで上昇した。

ルパタジンフマル酸塩 20 mg 投与におけるヒスタミン誘発性発赤抑制率（平均値）は、投与後 4 時間で 43.8%に上昇し、投与後 25 時間で最大 70.9%となり、投与後 73 時間においても 45%以上を示し、抑制効果が維持された。

さらに高用量であるルパタジンフマル酸塩 40 mg 投与におけるヒスタミン誘発性発赤抑制率（平均値）は投与後 6 時間で最大 87.8%となり、投与後 73 時間においても 71.2%であった。

ルパタジンフマル酸塩 80 mg 投与におけるヒスタミン誘発性発赤抑制率（平均値）は、投与後 2 時間で 75.4%に上昇し、投与後 6 時間で最大 91.2%となり、投与後 97 時間においても 75.9%であった。

いずれの用量においても、プラセボとの比較において抑制率は高かった。

ルパタジンフマル酸塩 40 mg 単回投与後の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$（平均値）は、それぞれ 16.63 ng/mL 及び 74.41 ng·h/mL であった。BCP の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$（平均値）は、それぞれ 5.36 ng/mL 及び 71.47 ng·h/mL であった。

ルパタジンフマル酸塩 80 mg 単回投与後の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$（平均値）は、それぞれ 38.03 ng/mL 及び 188.79 ng·h/mL であった。BCP の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$（平均値）は、それぞれ 12.93 ng/mL 及び 195.09 ng·h/mL であった。

PAF 及びヒスタミン誘発性発赤抑制率は、ルパタジン及び BCP 血漿中濃度の上昇に対して遅れて上昇した。

また、ルパタジンフマル酸塩 10 mg 以上の投与では、プラセボより顕著に PAF 誘発性発赤抑制率の上昇が認められ、この抑制作用は、ルパタジン及び BCP の血漿中濃度が極めて低濃度（0.5 ng/mL 未満）においても高い割合（60%超）で維持された。

以上より、10 mg 以上の用量において PAF 及びヒスタミン誘発性発赤抑制効果が認められ、最小有効量は 10 mg であることが示唆された。

2.7.2.2.6.4 ルパタジンによる PAF 誘発性血小板凝集抑制を評価する試験（試験番号 RD 477/21289、2.7.6.25、参考資料）

健康男性被験者 4 例を対象とし、ルパタジンフマル酸塩 40 mg（ルパタジンとして 31.2 mg）経口投与後、14 日間のウォシュアウト後、80 mg（ルパタジンとして 62.4 mg）を経口投与し、PAF 誘発性血小板凝集抑制効果を、*ex vivo* において評価した。

PAF 誘発性血小板凝集抑制効果に対し、ルパタジンフマル酸塩 40 及び 80 mg の 2 用量間で明らかな差は認められず、抑制効果の強さも同様であった。各用量での最大抑制効果は投与後 4 時間で認められ、抑制効果は投与後 2 及び 6 時間後においても認められたが、24 時間後では有意な抑制効果は認められなかった。

以上より、ルパタジンフマル酸塩 40 及び 80 mg 単回投与による、*ex vivo* での PAF 誘発性血小板凝集抑制効果が示された。

2.7.2.2.6.5 健康被験者にルパタジンフマル酸塩（10、20、40、80 mg）を単回経口投与したときの中枢及び末梢作用並びに忍容性を評価する、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び実薬（ヒドロキシジン 25 mg）対照、クロスオーバー比較試験（試験番号 UR/FC[redacted]/ I-01、2.7.6.26、参考資料）

健康被験者 18 例を対象とし、ルパタジンフマル酸塩 10、20、40 及び 80 mg（ルパタジンとして 7.8、15.6、31.2、及び 62.4 mg）を単回経口投与し、14 日間のウォシュアウト後、ヒドロキシジン 25 mg を単回経口投与した。

中枢作用は精神運動機能、知覚、注意力、連想、認知、記憶、気分状態及び睡眠の質に関する主観的評価を行った。抗ヒスタミン作用は、ヒスタミン皮内投与に対する発赤及び丘疹抑制率、

そう痒、熱感及び疼痛の主観的評価を行った。抗コリン作用は唾液分泌量の変化より評価した。忍容性はバイタルサイン、心電図、臨床検査値及び有害事象により評価した。

中枢作用に関する評価において、ヒドロキシジン 25 mg 及びルパタジンフマル酸塩 80 mg ではプラセボと比較し、明らかな中枢抑制が認められ、ルパタジンフマル酸塩 40 mg 投与においても、その程度は小さいものの、中枢抑制が見られた。ルパタジンによる中枢抑制は、ヒドロキシジンよりも発現及び回復が遅かった。一方、ルパタジンフマル酸塩 10 及び 20 mg ではプラセボと比較して差がなかった。

抗ヒスタミン作用に関する評価において、全ての用量のルパタジン及びヒドロキシジン群でプラセボと比較し、有意差が認められ、ルパタジンでは明らかな用量相関性が見られた。丘疹抑制作用は、ルパタジンフマル酸塩 80 mg 及びヒドロキシジン 25 mg で同様であり最も強かった。ルパタジンの抗ヒスタミン作用は、ヒドロキシジンよりも持続した。

抗コリン作用の評価では、いずれの治験薬投与後にも有意差はなかった [6)]。

以上の結果から、抗ヒスタミン作用に関しては、ルパタジンとプラセボとの間には有意差が認められ、ルパタジンにおいては明確な用量反応を示すことが示唆された。ただし、ルパタジンフマル酸塩 10 及び 20 mg の用量では、中枢神経作用に重要な変化は認められず、十分な効果を示したことから、良好なリスク・ベネフィットを示す用量であると考えられた。

2.7.2.2.6.6 健康被験者にルパタジン 10 mg を単回経口投与したときのベンゾジアゼピン系薬（ロラゼパム）の中枢神経抑制作用への影響を評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験（試験番号 IC014RUP/1[redacted]、2.7.6.57、参考資料）

健康被験者 16 例を対象とし、ルパタジンによるロラゼパムの中枢神経抑制作用に及ぼす影響を評価した。ルパタジン 10 mg 又はプラセボを 7 日間反復経口投与（14 日間のウォシュアウト）すると共に、各期にロラゼパム 2 mg をそれぞれ単回投与した。

中枢神経作用は、精神運動機能評価（タッピングテスト、臨界フリッカー融合頻度、”d2”抹消検査、多重反応時間テスト、両手強調運動テスト、パウリテスト、持続視覚認知テスト）及び精神状態の自覚的評価に関する 8 種類の VAS（傾眠状態、神経過敏、鈍重、不器用、不働態、ストレス、記銘力、効率性）より評価した。

精神運動機能評価では、ロラゼパム投与時に顕著な障害が認められたが、ロラゼパムのみの投与とルパタジン反復投与後のロラゼパム投与で差は認められなかった。ロラゼパム投与群では、毎秒の打数の減少、フリッカー融合閾値の減少、正しく抹消された記号の数の減少、複合刺激への反応時間の増加及び正しく反応した回数の減少、計算の実施数の減少が認められた。自覚的評価でも同様のプロファイルが認められた。残効性についての全体的な解析では、プラセボとルパタジン反復投与に有意差はなかった。測定日又は投与期に起因する有意差はなかった。精神運動機能評価及び自覚的評価共に、定常状態のルパタジンによるベンゾジアゼピン系薬剤の中枢神経抑制作用の増強は認められなかった。

2.7.2.2.6.7 健康被験者にルパタジン10 mgを単回経口投与したときの運転能力への影響を評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー比較試験（試験番号DM02RUP/IV[redacted]、2.7.6.56、参考資料）

健康被験者20例を対象とし、プラセボ及びヒドロキシジンとの比較におけるルパタジンの運転能力への影響を評価した。

被験者には、ルパタジン10 mg、プラセボ又はヒドロキシジン50 mgをそれぞれ単回投与し、投与の間に7日間のウォシュアウト期間を設定した。

運転能力への影響は、標準ハイウェイテスト［100 kmの環状高速道路を、自動車により一定速度（時速95 km）で右車線内の安定した横位置を維持しながら走行］、自動車追随テスト（2台の自動車を縦に並んだ状態で先行し、走行速度を先行する自動車に合わせ、常に一定の車間距離を維持）、精神測定検査（スタンフォード眠気尺度、グローニンゲン睡眠の質尺度、鎮静及び運転の質）により評価した。

標準ハイウェイテストにおける主要評価項目である走行位置（横位置）の標準偏差では、ルパタジン投与期とプラセボ投与期の平均値は同等であったが（それぞれ18.64及び18.81 cm）、ヒドロキシジン投与期の平均値は他の2剤より高かった（23.35 cm）。標準偏差が大きいほど運転の質が悪いことを示すが、ルパタジンは、プラセボと同様であり、ヒドロキシジンより有意な良好な結果が得られた。

自動車追随テストでは、BRTによる運転の質は、ルパタジン投与期の平均はプラセボ投与期及びヒドロキシジン投与期と比較してわずかに低かったが、ANOVAでは全体的な投与の影響は認められなかった（$F_{2,35} = 1.59$、$p < 0.218$）。

また、スタンフォード眠気尺度におけるヒドロキシジンの鎮静作用と比較し、ルパタジンの運転能力に対する影響は見られず、運転の質の自覚的評価ではヒドロキシジンによる影響のみが認められた。

以上のように、ルパタジンは10 mg投与において、運転能力への影響は認められなかった。

2.7.2.2.6.8 アレルギー性鼻炎患者にルパタジン10 mgを反復投与したときのアレルゲン曝露装置における鼻閉及び鼻汁に対する効果を評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー比較試験（試験番号IC04RUP/II[redacted]、2.7.6.36、参考資料）

アレルギー性鼻炎患者45例を対象とし、アレルゲン曝露装置における鼻閉及び鼻汁に対するルパタジンの効果を評価した。ルパタジン10 mg又はプラセボを8日間反復経口投与（14日間のウォシュアウト）すると共に、各期間の最終投与（8日目）はVCC内でのカモガヤ（*Dactylis glomerata*）花粉による刺激を60分間実施した。

有効性は、TNSS、鼻症状及び非鼻症状スコア等により評価した。

鼻症状、非鼻症状、鼻分泌物、総不快感について、ルパタジンはプラセボと比較して統計学的に有意な改善が認められた。

ルパタジンの作用は速やかに発現し、プラセボとの比較においてVCC内曝露の15分時点からTNSSを有意に低下させた。

鼻腔通気度の変化量は、プラセボと比較していずれの評価時点（2 及び 6 時間）においても有意差はなかったものの、主観的評価における鼻閉においては、ルパタジンはプラセボと比較して有意な改善が認められた。

2.7.2.2.6.9 アレルゲン経鼻負荷試験によるルパタジンフマル酸塩の有効性を評価した試験（試験番号 UR/FC[redacted]/IB-02、2.7.6.37、参考資料）

アレルギー性鼻炎患者 20 例を対象とし、特定アレルゲンによる鼻腔内チャレンジテストに対する反応を指標としたルパタジンの有効性を評価した。ルパタジンフマル酸塩 10、20、40 mg（ルパタジンとして、7.8、15.6 及び 31.2 mg）又はプラセボを鼻腔内チャレンジテスト 30 分前に単回経口投与した。各単回投与間に 10 日間の期間を設定した。

有効性は、鼻汁、くしゃみ、鼻そう痒、鼻閉の総症状スコア、鼻腔通気度検査等により評価した。

主要評価項目である総症状スコアにおいて、ルパタジン 40 mg 及びプラセボ並びにルパタジン 40 及び 20 mg との間に有意差が認められた。この結果から、ルパタジンの高用量（40 mg）投与は、プラセボと比較して鼻腔内チャレンジテストの症候性反応をより抑制することが示された。

2～4 時間鼻洗浄液中の総細胞数におけるルパタジン 10 と 40 mg との群間比較を除き、全ての副次評価項目（鼻細胞診及び鼻洗浄液中に放出されたメディエータ）ついて、投与群間に有意差はなかった。

2.7.2.2.6.10 アレルギー性鼻炎患者にルパタジン 20 mg を単回経口投与したときの血小板活性化因子（PAF）経鼻投与効果に対する阻害作用を評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー比較試験（試験番号 DC/03/RUP/I[redacted]、2.7.6.38、参考資料）

アレルギー性鼻炎患者及び健康被験者各 10 例を対象とし、プラセボ及びレボセチリジンとの比較におけるルパタジンの PAF 経鼻投与の効果に対する阻害効果を評価した。

被験者には、ルパタジン 20 mg、プラセボ又はレボセチリジン 10 mg をそれぞれ 5 日間反復経口投与（PAF チャレンジ実施前）し、投与間に 15 日間のウォシュアウト期間を設定した。

有効性は、PAF チャレンジ後 30 分時点での鼻反応に対する阻害効果を、鼻 4 症状（鼻閉、鼻汁、くしゃみ、鼻そう痒感）の総症状スコア、鼻洗浄におけるメディエータ、鼻腔容積の減少等により評価した。

ルパタジン及びレボセチリジン投与群において、PAF チャレンジ後 60 分から 240 分にかけて鼻症状を減少させる傾向がみられた。また、ルパタジンは PAF チャレンジ後 60 分の鼻閉を抑制した。アレルギー性鼻炎被験者においては、プラセボに対してルパタジンが有意に合計鼻症状（AUC 評価）を減少させたが、レボセチリジンでは合計鼻症状スコアの有意な減少はなかった。PAF チャレンジ後の鼻腔容積の減少については、健康被験者及びアレルギー性鼻炎被験者の両対象被験者で、プラセボと実薬群との間に有意差はなかった。

2.7.2.2.6.11 健康被験者にルパタジンを投与したときの QT/QTc 間隔への影響を評価する、無作為化、プラセボ及び陽性対照、並行群間比較試験（試験番号 IC012/RUP/1/[redacted]、2.7.6.53、評価資料）

ICH E14 ガイドラインに従い、ルパタジンの心室再分極に対する薬理作用を評価すると共に、臨床推奨用量を超える用量（100 mg/day）での薬力学的プロファイルについて評価した。

本試験は、健康被験者 160 例が参加した無作為化、並行群間比較、プラセボ及び実薬対照試験であり、プラセボ（ラクトース）投与期間である 24 時間のベースライン期間（Day 0）終了後、各被験者は以下のいずれかの処置を受けた。

a）ルパタジン 10 mg：1 日 1 回 5 日間投与

b）ルパタジン 100 mg：1 日 1 回 5 日間投与

c）プラセボ：1 日 1 回 5 日間投与

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

モキシフロキサシン投与群においては、Day 2、Day 3 及び Day 4 にプラセボを 1 日 1 回投与した。モキシフロキサシンは陽性対照であり、ベースラインからの変化（平均値）と定義される「分析感度」はプラセボ補正結果として約 5～10 msec とした。

心電図は、中央検査施設において、検査者によるバラツキを最小限に抑えるためのアノテーション機能を付属した手動式高精度スクリーンキャリパーを用いて評価した。

主要解析は、各被験者の補正後の QT（QTcI）延長とした。

Time-matched 解析において、モキシフロキサシン単回投与後の Day 1 及び Day 5 の 90%信頼区間上限値は投与後 1～4 時間でピーク（6～17 msec）に達し、平均値は約 10 msec であった。QTcI の平均変化量については、モキシフロキサシンを投与したときの最大値は、Day 1 の投与後 1 時間で 12 msec、Day 5 の投与後 1 時間 30 分で 9 msec であった。

ルパタジン 10 mg 投与後の同時刻の QTcI の平均変化量の最大値（プラセボ群との差）は、Day 1 の投与後 2、3 及び 23 時間で 4 msec、Day 5 の投与後 4 時間で 5 msec であった。

ルパタジン 100 mg を投与したときの平均変化量の最大値（プラセボ群との差）は、Day 1 の投与後 4 及び 6 時間で 1 msec、Day 5 の投与後 23 時間で 5 msec であった。プラセボ群では、投与後 16 時間にベースラインから最低値まで低下したことにより、プラセボ補正後のベースラインからの変化量の 90%信頼区間上限値に影響を及ぼした。

ルパタジン 10 及び 100 mg 群において、同時刻の QTcI の平均変化量は 10 msec を超えなかった。ルパタジン 10 及び 100 mg 投与後 16 時間に 90%信頼区間上限値が 11 msec となったものの、これはプラセボ群での QTcI 値の低下によるものであり、プラセボ群において投与後 16 時間にベースラインから最低値まで低下したことで、QTcI の平均変化量の最大値の 90%信頼区間上限値が上昇したものと考えられた。

時間平均解析では、ルパタジン 10 及び 100 mg からプラセボを差し引いた QTcI のベースラインからの変化量に顕著な変化はみられなかった。ルパタジン 10 mg 投与時のベースラインからの平均変化量は、初回投与では 0 msec、定常状態下では 0 msec であった。

ルパタジン 100 mg を投与したときのベースラインからの平均変化量は、初回投与後では-2 msec、定常状態下では-1 msec であった。

10 mg 投与時の QTcI の変化量の 90%信頼区間上限値は、初回投与後では 0 msec、定常状態下では 0 msec、100 mg 投与したときには、それぞれ-2 msec 及び-1 msec であった。この負の値が偽陰性でないことは、同時に用いた陽性対照におけるプラセボ補正後のベースラインからの変化量が初回投与後で 6 msec、Day 5 で 5 msec であったことから確認された（90%信頼区間上限値はそれぞれ 6 msec、4 msec）。

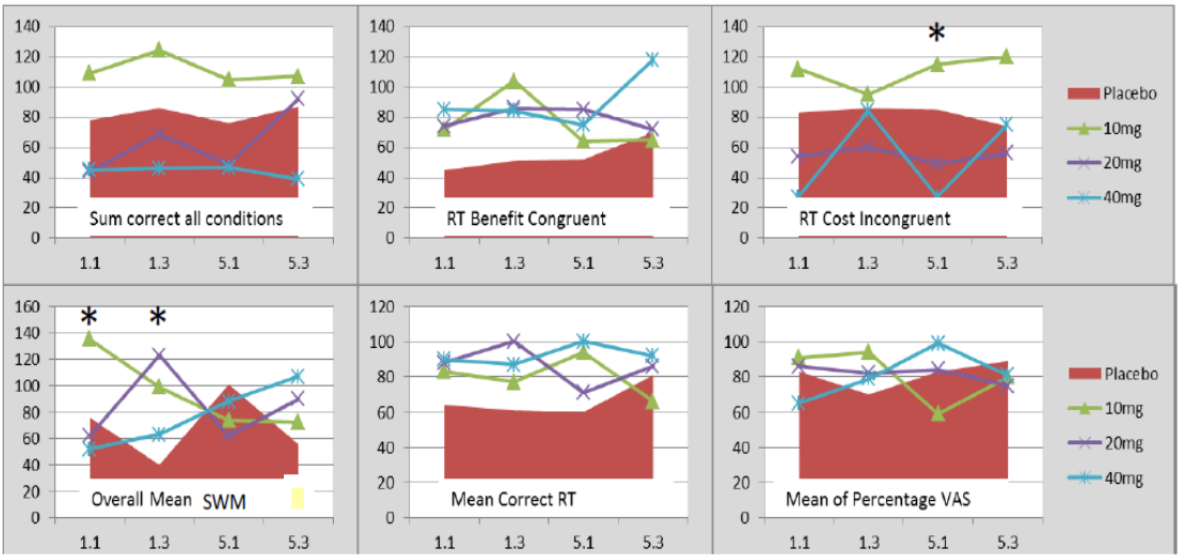
性差、未変化体及びその代謝物の薬物動態／薬力学の関係、外れ値の投与群間の偏り等は認められなかった。

以上のように、本試験において、ルパタジンは臨床推奨用量の 5 倍までの用量範囲で催不整脈作用を有しないことが示された。（薬物動態に関する結果は、2.7.2.2.2.2 に記載した）

2.7.2.2.6.12 海外在住日本人健康被験者を対象としたルパタジンを初回及び反復経口投与したときの薬物動態試験（試験番号 DC05/RUP/I[redacted]、2.7.6.12、参考資料）

海外在住日本人健康被験者 27 例を対象とし、ルパタジンを 1 日 1 回反復経口投与（10、20 又は 40 mg を 5 日間）したときの薬物動態に加え、認知機能への用量効果をプラセボ群と比較することにより、ルパタジンの薬力学を評価した。薬力学パラメーターは、RVP –CPT Flanker version、RTI、空間作動記憶、VAS（眠気及び疲労）とした。

薬力学パラメーター及び投与群間の Kruskal-Wallis test 結果を図 2.7.2.2-8 に示す。



*:p<0.05（RT Cost Incongruent（RVP）の Day 5 投与 1 時間後、Overall Mean（SWM）の Day 1 投与 1 時間後及び Overall Mean（SWM）の Day 1 投与 3 時間後）

図 2.7.2.2-8　薬力学パラメーター - 投与群間の Kruskal-Wallis test

［5.3.3.1.1 Fig 7 を引用］

ルパタジンの全ての投与量において初回投与後及び反復投与後の認知機能パラメーターに差は認められなかった。臨床推奨用量であるルパタジン 10 mg 投与において、認知機能への影響はないことが示唆された。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　薬物動態プロファイル（吸収速度及び吸収量）

2.7.2.3.1.1　日本人における薬物動態プロファイル（吸収速度及び吸収量）

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

ルパタジン 10 及び 20 mg 初回経口投与後のルパタジン、BCP 及び BCP-OH の薬物動態パラメーターを表 2.7.2.3-1 に示す。

表 2.7.2.3-1　ルパタジン 10 及び 20 mg 初回経口投与後のルパタジン、BCP 及び BCP-OH の薬物動態パラメーター（日本人）

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

平均値 ± 標準偏差（範囲）

a：中央値（範囲）

－：未計算

［5.3.3.1.1 Table 5、6 及び 7 を改変］

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

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

次に、ルパタジン 10 及び 20 mg 反復経口投与後（1 日 1 回 5 日間）の薬物動態パラメーターを表 2.7.2.3-2 に示す。

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

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

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

代謝物である BCP 及び BCP-OH のルパタジン 10 mg 初回投与後の C_{max}（平均値）はそれぞれ 2.02 及び 1.15 ng/mL（表 2.7.2.3-1）、反復投与後はそれぞれ 2.61 及び 2.10 ng/mL であった（表 2.7.2.3-2 参照）。

これらの代謝物の t_{max}（中央値）は、BCP に関しては 1.50 h、BCP-OH に関しては 4.00 h であった。投与 5 日目の AUC は、投与 1 日目の AUC との比較において、BCP 及び BCP-OH のいずれの代謝物においても、わずかな上昇が観察されたのみであった。

表 2.7.2.3-2　ルパタジン 10 及び 20 mg 1 日 1 回 5 日間反復経口投与後の定常状態におけるルパタジン、BCP 及び BCP-OH の薬物動態パラメーター（日本人）

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

平均値 ± 標準偏差（範囲）

a：中央値（範囲）

［5.3.3.1.1 Table 5、6 及び 7 を改変］

2.7.2.3.1.2　外国人における薬物動態プロファイル（吸収速度及び吸収量）

海外試験におけるルパタジン 10 mg 単回経口投与後の薬物動態パラメーターを表 2.7.2.3-3 に示す。

UR/FC[redacted]/I-02 試験は、海外 Pivotal 試験（第 III 相試験）において使用するために製造された同一の規格及びバッチを使用した単回投与後の薬物動態試験の主要試験であり、ルパタジン及びその代謝物である BCP と BCP-OH の薬物動態パラメーターを解析した。

また、IC012RUP/1/[redacted] 試験は、ルパタジン 10 mg 単回及び反復投与後のルパタジン及びその代謝物である BCP と BCP-OH の薬物動態パラメーター解析において最大の被験者数を有している主要な薬物動態試験である。

IC012RUP/1/[redacted] 試験において、ルパタジン 10 mg 単回投与後、吸収は速やかであり、t_{max}（中央値）は約 1 h であった。また、ルパタジン 10 mg 単回投与後の C_{max}（平均値。以下同じ）は 4.03 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$ は 12.36 ng·h/mL、$t_{1/2}$ は 6.07 h であった。

表 2.7.2.3-3　ルパタジン 10 mg 単回経口投与後のルパタジン、BCP 及び BCP-OH の薬物動態パラメーターの比較（外国人）

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

平均値 ± 標準偏差（範囲）

a：中央値（範囲）、b：平均値、c：AUC_{0-24}

n.c.：未計算、n.d.：未測定

注：ルパタジンフマル酸塩として 10 mg 投与

ルパタジン 10 mg 反復経口投与後の薬物動態パラメーターを表 2.7.2.3-4 に示す。

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

全ての試験において、定常状態に達したルパタジン濃度は単回投与後に得られた濃度に近かった。定常状態におけるルパタジンの C_{min} 濃度（平均値）は、異なる試験において 0.13～0.15 ng/mL の範囲であった。

代謝物である BCP 及び BCP-OH の単回投与後の C_{max} はそれぞれ、1.33～1.81 ng/mL 及び 0.68～0.96 ng/mL（表 2.7.2.3-3）、反復投与後はそれぞれ、1.91～2.69 ng/mL 及び 1.28～1.62 ng/mL であった（表 2.7.2.3-4 参照）。

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

表 2.7.2.3-4　ルパタジン 10 mg 1 日 1 回反復経口投与後の定常状態におけるルパタジン、BCP 及び BCP-OH の薬物動態パラメーター（外国人）

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

平均値 ± 標準偏差

a：中央値（範囲）

b：AUC_{0-t}

n.c.：未計算、n.d.：未測定

次に、ルパタジン錠 20、40 及び 100 mg 投与後、並びに 40 及び 80 mg ルパタジンカプセル剤投与後のルパタジンの薬物動態を海外 10 試験（2.7.6.53、2.7.6.13、2.7.6.1、2.7.6.18、2.7.6.16、2.7.6.17、2.7.6.19、2.7.6.21 及び 2.7.6.14）を統合して検討した。

単回経口投与後及び反復経口投与後の異なる用量における薬物動態パラメーターの比較をそれぞれ表 2.7.2.3-5 及び表 2.7.2.3-6 に示す。

ルパタジン反復投与後、10 及び 20 mg の AUC は線形に増加し、$t_{1/2}$ は同様の値であった。40 及び 80 mg の間では、C_{max}、C_{min} 及び AUC に用量比例性はみられず、$t_{1/2}$ は延長した。

これらの結果から、反復投与後、1 日臨床推奨用量である 10 から 20 mg までは用量比例性を示し、AUC が増加することが示唆された。なお、100 mg を超える用量に関して検討していない。ただし、IC012/RUP/1[redacted] 試験において、100 mg 投与群でに傾眠（53.7%、22/41 例）、頭痛（12.2%、5/41 例）等の因果関係が否定できない有害事象が見られたものの、有害事象の重症度はほとんどが軽度で、臨床的な意義はなく、日常の活動に支障をきたさない程度であり、100 mg 投与においても良好な忍容性を示したことから、最大耐量は 100 mg を下回らないと考えられた。

表 2.7.2.3-5　ルパタジン 10、20、40、80 及び 100 mg 単回経口投与後のルパタジン、BCP 及び BCP-OH の薬物動態パラメーター（外国人）

投与量（mg）		10	20	40[b]	80	100
例数		96	44	26	6	40
t_{max}（h）	ルパタジン	0.75～1.0	0.79～1.33	0.75～1.33	1.5	1.0
	BCP	1.5～3.0	1.38～2.75	1.5～2.0	2.0	1.5
	BCP-OH	3.5～ 6.0	n.d.	n.d.	n.d.	3.0
C_{max}（ng/mL）	ルパタジン	1.54～4.03	4.57～5.83	14.4～16.6	38.3	68.4
	BCP	1.33～1.81	2.23～3.57	4.58～6.71	12.9	23.1
	BCP-OH	0.68～0.96	n.d.	n.d.	n.d.	7.5
$AUC_{0-\infty}$ （ng·h/mL）	ルパタジン	5.51～12.4	22.2～22.5	54.0～74.4	188.8	238.2
	BCP	15.9～28.7	26.2[a]～60.9	52.2～138.4	195.1	261.4
	BCP-OH	11.2～22.6	n.d.	n.d.	n.d.	131.7
$t_{1/2}$（h）	ルパタジン	4.04～6.07	6.00	10.2～12.9	14.3	9.94
	BCP	13.6～21.9	27.9	17.6～29.8	24.0	11.0
	BCP-OH	10.4～34.7	n.d.	n.d.	n.d.	14.1
V_z/F（L）	ルパタジン	7567～11733	n.c.	n.c.	n.c.	6967
CL/F（L/h）	ルパタジン	1036～2141	n.c.	n.c.	n.c.	499

（範囲）

a：AUC_{0-24}、b： RD 477/20680 試験での剤型はカプセル（ルパタジンフマル酸塩）

n.c.：未計算、n.d.：未測定

-検討した試験及び投与量-

投与量 10 mg：IC012RUP/1[redacted]、RD 477/209[redacted]、UR/FC[redacted]/I-02、IC03RUP/I[redacted]、UR/FC[redacted]/I-01

投与量 20 mg：RD 477/209[redacted]、UR/FC[redacted]/I-02、RD 477/209[redacted]

投与量 40 mg：RD 477/209[redacted]、RD 477/20680、RD 477/209[redacted]

投与量 80 mg：RD 477/20680

投与量 100 mg：IC012RUP/1[redacted]

注：RD 477/209[redacted]、RD 477/20680 及び RD 477/209[redacted] 試験はルパタジンフマル酸塩として 10、20、40 又は 80 mg 単回投与

表 2.7.2.3-6　ルパタジン 10、20、40 及び 100 mg 反復経口投与後のルパタジン、BCP 及び BCP-OH の薬物動態パラメーター（外国人）

投与量（mg）		10	20	40	100
例数		100	60	12	40
t_{max}（h）	ルパタジン	1.0	0.67～1.0	1.08[a]	1.0
	BCP	2.0～4.0	1.0～2.2	1.50[a]	3.0
	BCP-OH	4.0～6.0	n.d.	n.d.	3.5
C_{max}（ng/mL）	ルパタジン	1.99～4.74	5.96 ～11.1	26.7	81.1
	BCP	1.91～2.69	3.02～5.86	7.06	35.5
	BCP-OH	1.28～1.62	n.d.	n.d.	12.3
C_{min}（ng/mL）	ルパタジン	0.13～0.15	<0.2～0.32	0.68	2.36
	BCP	0.50～0.79	0.98～1.42	1.98	6.96
	BCP-OH	0.42～0.53	n.d.	n.d.	3.85
$AUC_{0-\tau}$（ng·h/mL）	ルパタジン	8.37～16.2	23.2～37.9	115.1	296.4
	BCP	24.7～30.2	40.8～71.2	88.5	399.7
	BCP-OH	21.6～25.9	n.d.	n.d.	175.0
$t_{1/2}$（h）	ルパタジン	5.85～9.16	6.32～9.40	12.1	13.8
	BCP	21.5～41.3	17.7～30.6	22.9	21.4
	BCP-OH	21.5～35.3	n.d.	n.d.	38.8
V_z/F（L）	ルパタジン	8381～9799	n.c.	n.c.	7904
CL/F（L/h）	ルパタジン	740～1096	n.c.	n.c.	401

（範囲）

a：平均値

n.c.：未計算、n.d.：未測定

-検討した試験及び投与量-

投与量 10 mg：IC012RUP/1[redacted]、IC08RUP/1[redacted]、IC09RUP/1[redacted]、UR/FC[redacted]/I-01

投与量 20 mg： RD 477/209[redacted]、UR/FC[redacted]/I-04、UR/FC[redacted]/I-03

投与量 40 mg：RD 477/209[redacted]

投与量 100 mg：IC012RUP/1[redacted]

注： RD 477/209[redacted] 試験はルパタジンフマル酸塩として 20 又は 40 mg 反復投与

静脈内投与のデータはないため、ルパタジンの真の吸収量を把握することは困難であるが、経口投与後、放射能標識されたルパタジンの 35%が尿中に回収されることから、少なくとも投与量の 35%が吸収されていることが示された（2.7.6.15 参照）。ラット及びイヌ静脈内投与において糞中排泄率が高かった（87 及び 73～76%）ことから、投与放射能は主に胆汁を介して排泄されることが推測された。また、ヒトもラットと同様に胆汁排泄が起きれば、尿中排泄から推測された吸収量より高い可能性が示唆された。なお、ラット及びイヌに経口投与における放射能吸収率は 52.3%及び 63.9%であった（2.6.4.3.2.1 及び 2.6.4.3.3.1 参照）。

未変化体の尿中及び糞便中への排出は投与量の 1%未満であることから、ルパタジン未変化体の多くは体内で代謝されると考えられた（2.7.6.15 参照）。

ルパタジンは初回通過効果や代謝、排泄の変動による暴露上昇に伴って、安全性に影響を及ぼす可能性がある。ヒトの絶対 BA は得られていない為、予想される最大の変化は推定できないが、臨床推定用量を超える条件下（100 mg）および臨床薬物相互作用試験成績を用いて安全性について評価した。

これらの試験結果より、全身循環前に受ける代謝の変動又は排泄若しくはクリアランスの低下に起因する過量曝露の可能性について、ルパタジンの安全性を評価した。

最大臨床推奨用量である 20 mg 投与時のルパタジンの曝露量と比較して、ラットにおける NOAEL は C_{max} で 42.9 倍、AUC で 53.8 倍高く、イヌにおける NOAEL は C_{max} で 6.5 倍、AUC で 4.9 倍高いことから、ルパタジンの安全域は広いと考えられた（2.6.6.9 参照）。

臨床試験からは、臨床推奨用量である 10 mg において得られる値の 25 倍以上に BA が上昇した場合のルパタジンの安全性が支持され、ルパタジンが QTc 間隔延長に影響を与えることなく良好な忍容性を示すことが示された（2.7.6.53 参照）。

2.7.2.3.1.3　日本人及び外国人における薬物動態の比較

日本人と外国人における薬物動態の類似性を検討した。検討した試験一覧を表 2.7.2.3-7 に示す。

薬物動態の類似性は、日本人健康被験者（海外在住）27 例を対象とした DC05/RUP/I[redacted] 試験と、海外にて実施した薬物動態試験に加え、BCP の血中濃度が測定されている試験を含めた 7 つの試験（2.7.6.14、2.7.6.16、2.7.6.19、2.7.6.20、2.7.6.21、2.7.6.22 及び 2.7.6.53。以下、海外 7 試験）において比較検討した。

なお、検討した海外試験は、白人を対象として実施されたものである。また、試験における予定投与量である 10 及び 20 mg における反復投与時の最終投与後のデータとした。

表 2.7.2.3-7　日本人と外国人の薬物動態の類似性を検討した試験

試験番号	対象	投与方法	投与量（mg）	例数
DC05/RUP/I[redacted]	日本人（海外在住）／男女（21～34 歳）	5 日間 1 日 1 回投与	10	7
			20	7
			40	7
RD 477/209[redacted]	白人／男（19～44 歳）	7 日間 1 日 1 回投与	15.6[a]	12（I 期 20 mg、II 期 40 mg の漸増投与）
			31.2[a]	
UR/FC[redacted]/I-01	白人／男女（18～35 歳）	7 日間 1 日 1 回投与	10	12
UR/FC[redacted]/I-04	白人／男女（18～36 歳）	7 日間 1 日 1 回投与	20	24
IC08RUP/1/[redacted]	白人／男女（18～39 歳）	6 日間 1 日 1 回投与	10	24
UR/FC[redacted]/I-03	白人／男女（18～39 歳）	7 日間 1 日 1 回投与	20	24
IC09RUP/1/[redacted]	白人／男女（20～40 歳）	4 日間 1 日 1 回投与	10	24
IC012RUP/1/[redacted]	白人／男女（18～44 歳）	5 日間 1 日 1 回投与	10	40

a：RD 477/209[redacted] 試験ではルパタジンフマル酸塩として 20 及び 40 mg が投与されているが、ルパタジン換算量の 15.6 及び 31.2 mg として解析に用いた。

（1）　日本人と外国人の反復投与最終日のルパタジン及び BCP の血漿中濃度の推移

日本人と外国人の反復投与最終日のルパタジン及び BCP の血漿中濃度の推移を図 2.7.2.3-1 に示す。

臨床推奨用量であるルパタジン 10 又は 20 mg 反復投与におけるルパタジン及び主要代謝物である BCP の血漿中濃度は、日本人と外国人において、ほぼ同じ範囲に分布していることが確認された。

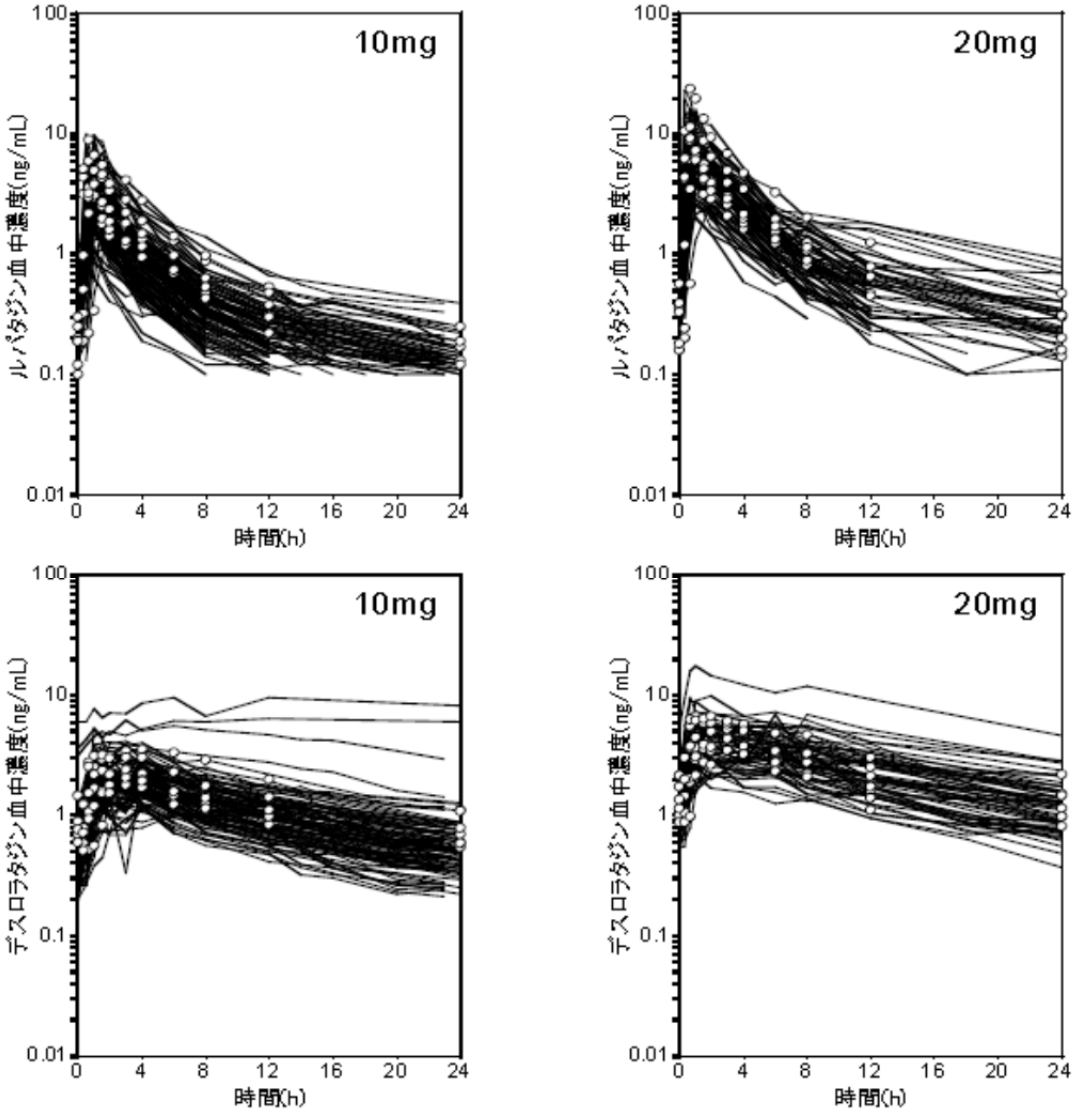


図 2.7.2.3-1 ルパタジン反復経口投与最終投与日(4～7 日間)におけるルパタジン及びBCP の日本人と外国人の血中薬物濃度推移

○：日本人、実線：外国人

［上図：ルパタジン、下図： BCP、左図：10 mg 投与、右図：20 mg 投与）

（2） 薬物動態パラメーターの用量比例性に関する検討

ルパタジン反復投与時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ の用量比例性を、日本人を対象とした薬物動態試験（投与量：10、20 及び 40 mg）及び海外 7 試験（投与量：10、15.6、20 及び 31.2 mg）の試験結果に基づき、パワーモデル [7)]［$Y = A \cdot X1^{\beta 1}$、対数変換後の回帰式：$\log（Y）= \alpha + \beta_1 \cdot \log （X1）$］により評価した。対数変換後の用量を固定効果、試験を変量効果とし、一般線形混合モデルに基づき、回帰パラメーター（傾き β_1）の推定値及び 90%信頼区間を算出した。結果について β_1 の 90%信頼区間が 1 を含む場合に用量比例的であるとした。

投与量と C_{max} の相関を図 2.7.2.3-2 に、投与量と AUC_{0-24} との関係を図 2.7.2.3-3 に回帰直線と共に示す。また、用量比例性の結果を表 2.7.2.3-8（10～40 mg 反復投与時の用量比例性）、表 2.7.2.3-9（10～20 mg 反復投与時の用量比例性）に示す。

外国人においてルパタジン 10～31.2 mg 投与の範囲では用量比例性は確認されなかったが、日本人と外国人の用量比例性に関して全般的に良好な結果が得られ、臨床推奨用量である 10～20 mg での用量比例性は確認された。

また、日本人と外国人で共に用量比例性が認められた 10～20 mg 反復投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24} において、用量比例性に係る民族間の類似性を検証する目的で、民族と用量の交互作用に関する検討を行った。日本人と外国人の用量比例性の比較結果を表 2.7.2.3-10 に示す。

交互作用の回帰パラメーター（β_3）は民族別の用量比例性の違いを示し、β_3 の 90%信頼区間が 0 を含まない場合、統計的に民族別の用量比例性が有意に異なるとした。

その結果、ルパタジン及び BCP における C_{max} 及び AUC_{0-24} において、共に有意差はなかった。

以上より、ルパタジン及び BCP の薬物動態パラメーター（C_{max} 及び AUC_{0-24}）は、10～20 mg において日本人と外国人共に用量比例性を示し、その用量比例関係は民族間で異ならないことが確認された。

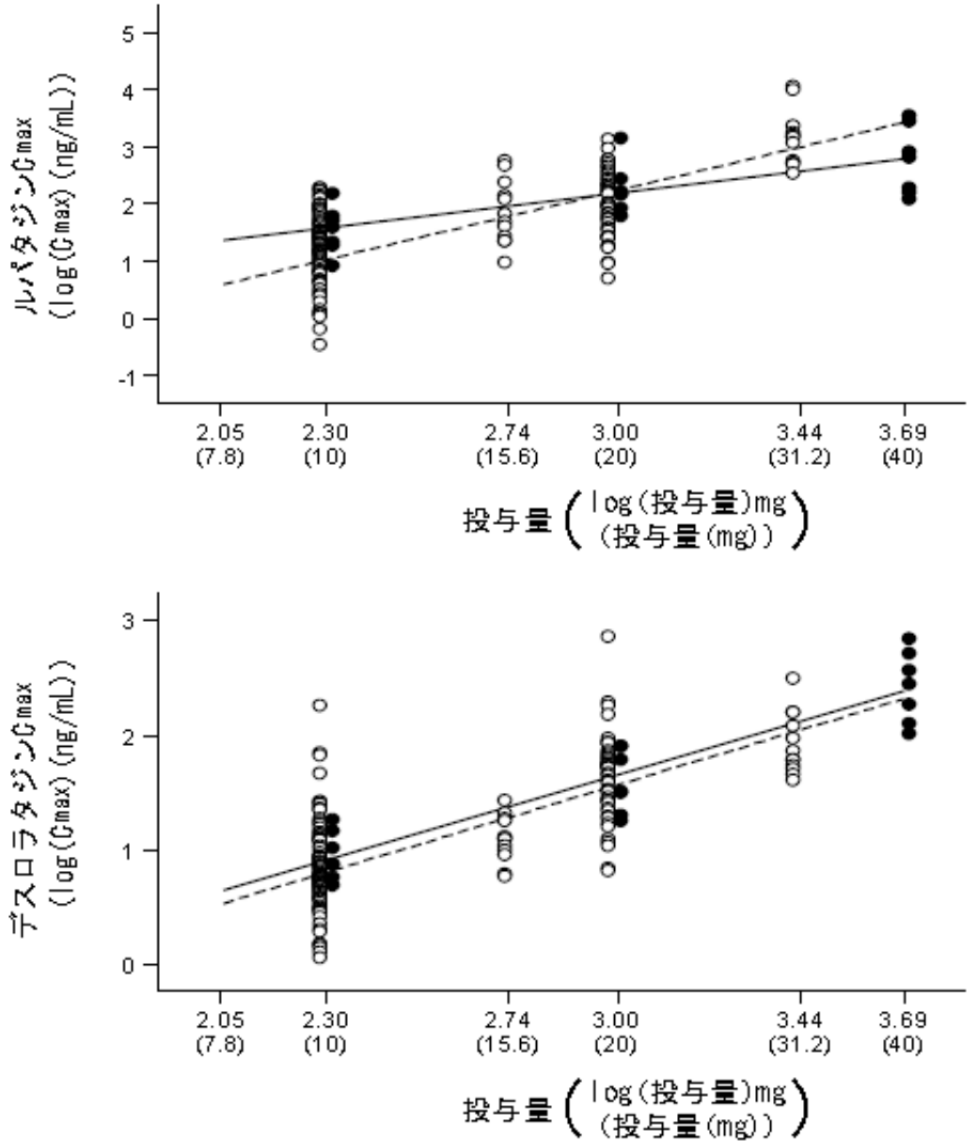


図 2.7.2.3-2 ルパタジン投与量とルパタジン及び BCP の C_{max}
–日本人と外国人の比較

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

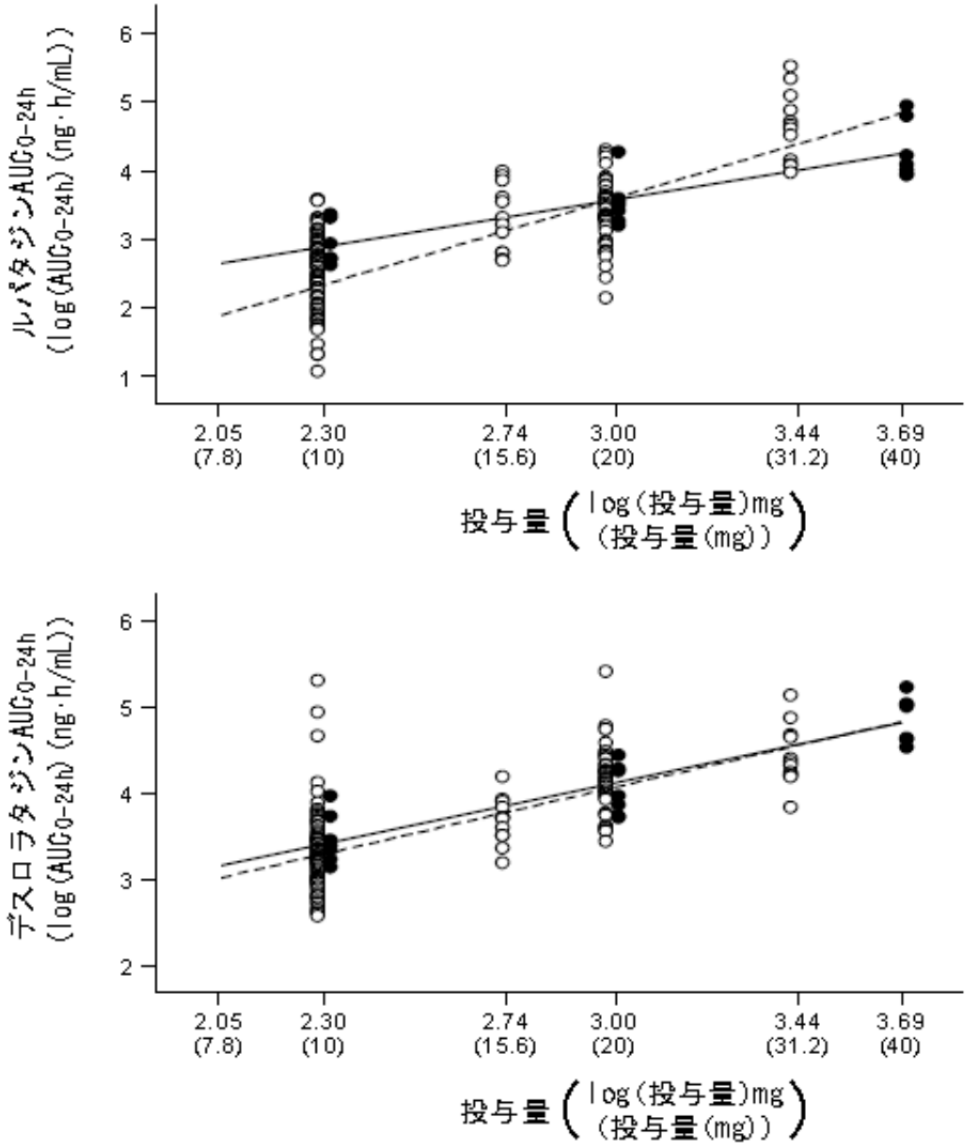


図 2.7.2.3-3 ルパタジン投与量とルパタジン及び BCP の AUC_{0-24}
–日本人と外国人の比較–

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

表 2.7.2.3-8　10～40 mg 反復投与時の用量比例性

	C_{max}（ng/mL）		AUC_{0-24}（ng·h/mL）	
	日本人	外国人	日本人	外国人
ルパタジン				
推定値	0.874	1.731	0.983	1.801
90%信頼区間	（0.554、1.193）	（1.332、2.130）	（0.747、1.219）	（1.454、2.147）
BCP				
推定値	1.064	1.093	1.016	1.111
90%信頼区間	（0.887、1.240）	（0.897、1.289）	（0.827、1.205）	（0.943、1.280）

パワーモデル：Log（Y）$=\alpha+\beta_1$・Log（$X_{1)}$）＋error。対数用量を固定効果。試験を変量効果と設定。回帰パラメーター（傾き β_1）の推定値及び 90%信頼区間を算出。

ルパタジン 10～40 mg 反復投与（日本人投与量：10 mg、20 mg、40 mg、外国人投与量：10 mg、15.6 mg、20 mg、31.2 mg）

表 2.7.2.3-9　10～20 mg 反復投与時の用量比例性

	C_{max}（ng/mL）		AUC_{0-24}（ng·h/mL）	
	日本人	外国人	日本人	外国人
ルパタジン				
推定値	1.049	1.292	0.910	1.427
90%信頼区間	（0.463、1.636）	（0.563、2.021）	（0.454、1.367）	（0.835、2.020）
BCP				
推定値	0.932	1.111	0.827	1.204
90%信頼区間	（0.596、1.268）	（0.822、1.400）	（0.427、1.226）	（1.021、1.387）

パワーモデル：Log（Y）$=\alpha+\beta_1$・Log（X_1）＋error。対数用量を固定効果。試験を変量効果と設定。回帰パラメーター（傾き β_1）の推定値及び 90%信頼区間を算出。

ルパタジン 10～20 mg 反復投与（日本人投与量：10 mg、20 mg、外国人投与量：10 mg、15.6 mg、20 mg）

表 2.7.2.3-10　10～20 mg 反復投与時の日本人と外国人の用量比例性の比較結果

		C_{max}（ng/mL）	AUC_{0-24}（ng·h/mL）
ルパタジン			
（1）[a]	推定値	0.963	1.671
	90%信頼区間	（-1.669、3.594）	（-0.545、3.886）
（2）[a]	推定値	1.293	1.428
	90%信頼区間	（0.564、2.021）	（0.836、2.021）
（3）[a]	推定値	-0.243	-0.518
	90%信頼区間	（-1.223、0.736）	（-1.343、0.307）
BCP			
（1）[a]	推定値	0.558	1.044
	90%信頼区間	（-0.882、1.998）	（-0.434、2.522）
（2）[a]	推定値	1.111	1.204
	90%信頼区間	（0.821、1.402）	（1.020、1.388）
（3）[a]	推定値	-0.179	-0.377
	90%信頼区間	（-0.718、0.359）	（-0.932、0.178）

[a] 回帰パラメーター。（1）主効果 β_2：日本人、（2）傾き β_1：対数用量、（3）交互作用 β_3：日本人 × 用量の推定値及び 90%信頼区間を算出。

パワーモデル：$Log(Y) = \alpha + \beta_1 \cdot Log(X_1) + error$。対数用量、民族、交互作用（民族 × 用量）を固定効果、試験を変量効果と設定。

ルパタジン 10～20 mg 反復投与（日本人投与量：10 mg、20 mg、外国人投与量：10 mg、15.6 mg、20 mg）

（3）　日本人と外国人の薬物動態パラメーターの類似性

臨床推奨用量である 10 mg 反復投与時の薬物動態パラメーターを用いて日本人と外国人の類似性を検討した。

日本人健康被験者を対象としたルパタジン薬物動態試験（2.7.6.12）と、外国人を対象とした海外試験におけるルパタジン 10 mg 反復投与後のルパタジン及び BCP の薬物動態パラメーターを表 2.7.2.3-11 及び表 2.7.2.3-12 に示す。

外国人に比べて日本人におけるルパタジンの C_{max} 及び AUC_{0-24} はやや高い傾向が見られた。一方、海外試験（4 試験。表 2.7.2.3-11 及び表 2.7.2.3-12）の間ではバラツキが確認されており、それらのバラツキの範囲は日本人と外国人の差に比して大きいか同程度であると考えられた。

また、BCP の C_{max} 及び AUC_{0-24} は外国人の平均値の範囲に日本人の薬物動態の値も含まれており、日本人と外国人で類似していることが確認された。

さらに、t_{max} 及び $t_{1/2}$ については、ルパタジン及び BCP 共に日本人と外国人で大きな違いはなかった。

表 2.7.2.3-11　日本人及び外国人のルパタジンの薬物動態パラメーター

試験番号	DC05/RUP/I[redacted]	IC012RUP/1[redacted]	IC08RUP/1[redacted]	IC09RUP/1[redacted]	UR/FC[redacted]/I-01
民族	日本人	外国人	外国人	外国人	外国人
例数	7	40	24	24	12
C_{max}（ng/mL）	5.02 ± 2.08	4.49 ± 2.05	3.45 ± 1.73	4.74 ± 2.52	1.99 ± 1.17
AUC_{0-24}（ng·h/mL）	19.01 ± 6.33	14.56 ± 7.16	11.06 ± 5.16	16.54 ± 7.06	8.37 ± 4.82
t_{max}（h）[a]	1.00（0.67～1.50）	1.00（0.50～2.00）	1.00（0.50～1.50）	1.00（0.50～3.00）	1.00（1.00～1.00）
$t_{1/2}$（h）	6.59 ± 2.38	8.87 ± 5.40	6.24 ± 3.27	8.58 ± 3.25	6.21 ± 2.41

平均値 ± 標準偏差、a：中央値（範囲）

表 2.7.2.3-12　日本人及び外国人の BCP の薬物動態パラメーター

試験番号	DC05/RUP/I[redacted]	IC012RUP/1[redacted]	IC08RUP/1[redacted]	IC09RUP/1[redacted]	UR/FC[redacted]/I-01
民族	日本人	外国人	外国人	外国人	外国人
例数	7	40	24	24	12
C_{max}（ng/mL）	2.61 ± 0.57	2.46 ± 0.95	2.69 ± 1.84	2.62 ± 0.75	1.91 ± 0.85
AUC_{0-24}（ng·h/mL）	32.96 ± 10.48	28.33 ± 16.31	37.17 ± 42.57	30.64 ± 7.12	24.65 ± 11.05
t_{max}（h）[a]	3.00（0.67～4.00）	3.00（1.00～8.00）	4.00（1.00～12.00）	2.00（1.00～8.00）	3.00（1.00～8.00）
$t_{1/2}$（h）	21.79 ± 6.08	22.10 ± 7.27	23.31 ± 15.06	21.29 ± 6.77	21.91 ± 6.63

平均値 ± 標準偏差、a：中央値（範囲）

これらの薬物動態パラメーターについて、民族間の類似性を検討する目的で民族（日本人及び外国人）を固定効果、試験を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて、10 mg 反復投与時のルパタジン及びBCPにおけるC_{max}及びAUC_{0-24}の対数変換値の日本人と外国人の差の推定値とその両側 90%信頼区間を表 2.7.2.3-13 に示す。

信頼区間の算出にあたっては、ブリッジングにより承認された他剤[8)]の日本人と外国人の類似性評価方法を参考に、90%信頼区間を算出した。

なお、体重の影響の有無を確認する目的で投与量と体重により調整したC_{max}及びAUC_{0-24}を用いて検討した。その結果を表 2.7.2.3-14 に示す。

上記の結果において、日本人及び外国人の薬物動態パラメーターに有意差はなく民族間の類似性が確認され、体重の影響も確認されなかった。

表 2.7.2.3-13　日本人と外国人の薬物動態パラメーターに係る類似性比較

反復投与試験最終投与後				
薬物動態パラメーター	最小二乗平均の逆対数変換値		幾何平均値の比の推定値	
	日本人	外国人	（日本人／外国人）	90%信頼区間
ルパタジン				
C_{max}（ng/mL）	4.67	3.08	1.52	（0.694、3.313）
AUC_{0-24}（ng·h /mL）	18.21	11.08	1.64	（0.882、3.063）
BCP				
C_{max}（ng/mL）	2.56	2.26	1.13	（0.836、1.539）
AUC_{0-24}（ng·h /mL）	31.72	26.78	1.18	（0.885、1.585）

表 2.7.2.3-14　日本人と外国人の薬物動態パラメーターに係る類似性比較
（体重の影響に係る検討）

反復投与試験最終投与後				
薬物動態パラメーター	最小二乗平均の逆対数変換値		幾何平均値の比の推定値	
	日本人	外国人	（日本人／外国人）	90%信頼区間
ルパタジン				
C_{max}／D/BW［（ng/mL）/（mg/kg）］	28.91	19.98	1.45	（0.613、3.413）
AUC_{0-24}／D/BW［（ng·h /mL）/（mg/kg）］	112.75	71.91	1.57	（0.785、3.132）
BCP				
C_{max}／D/BW［（ng/mL）/（mg/kg）］	15.85	14.59	1.09	（0.746、1.582）
AUC_{0-24}／D/BW［（ng·h /mL）/（mg/kg）］	196.39	175.58	1.12	（0.822、1.522）

D/BW：体重補正値

以上のとおり、ルパタジンの民族間における薬物動態に係る比較検討を行った結果、日本人と外国人の薬物動態の類似性が確認された。

2.7.2.3.2　分布

ルパタジン 1～500 ng/mL の濃度範囲において、ヒト血漿中の結合画分は 98.4～98.8%であり、ヒトアルブミン中の結合画分は 97.6～98.3%であった。*Ex vivo* のプールされた血漿サンプル中の結合画分は、*in vitro* 試験と類似した濃度範囲において 98.0～99.1%であった。ルパタジンの血漿タンパク結合率は濃度に依存しないと考えられ、代謝物は置換効果を示さなかった（2.7.6.3 参照）。

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

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

ルパタジンの血漿タンパク結合率は高いが、ルパタジンの血漿中治療濃度はその血漿タンパク濃度とは大きく異なるため、他の薬物を併用した場合、結合部位からルパタジンが他の薬物により置換されることはないと考えられる。日本人の最大臨床推奨用量である 20 mg 反復投与後の定常状態における C_{max} は 10.65 ± 5.91 ng/mL（平均値 ± 標準偏差）であった（表 2.7.2.3-2 参照）。この C_{max} は、約 0.02 μM に相当し、ヒト血漿中のアルブミンタンパク濃度（500～700 μM）よりもはるかに低い濃度であった。

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

ルパタジンは健康被験者において V_d/F が大きく、ルパタジン 10 mg 反復投与後の V_d/F は 9799 L であった（2.7.6.53 参照）。同用量を投与した他の試験及び過量である 100 mg を投与した試験からも同様の結果が得られた（表 2.7.2.3-4、表 2.7.2.3-5 及び表 2.7.2.3-6 参照）。

なお、ルパタジンの乳汁移行性については直接の検討は行っていないが、ルパタジンに構造が類似する三環系化合物で第二世代の抗ヒスタミン薬であるロラタジンでは、健常人授乳婦（外国人 6 例）にロラタジンカプセル 40 mg を空腹時に単回経口投与したとき、少量のロラタジン及び活性代謝物（BCP）が母乳中に検出され、投与後 48 時間までの移行率は 0.03%であったことが報告されている [9]。

2.7.2.3.3　代謝及び排泄

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

主要なルパタジンの代謝経路としては、ピリジンメチル基のカルボン酸への酸化、三環系の 3 位、5 位及び 6 位のヒドロキシル化、及びピペリジンの N－脱アルキル化の異なる酸化過程が同定されている。ルパタジンの代謝経路を図 2.7.2.3-4 に示す。

主要代謝物は、質量分析及び NMR により、BCP、BCP-OH、UR-12766 及び UR-12767 と同定された。

BCP はデスロラタジンに相当し、UR-12766、UR-12767 及び BCP-OH は、それぞれ BCP の 6 位、5 位及び 3 位の水酸化体であった。

BCP-OH の *O*-グルクロン酸抱合体は UR-12335 と同定され、主要な代謝物であったが不活性であった。

BCP の代謝に影響を与える poor metabolizer が報告されている。

デスロラタジンの臨床試験において、6%の被験者ではデスロラタジンの代謝活性が低い（3-ヒドロキシデスロラタジンとデスロラタジンの AUC 比：0.1 以下）ことが示されている [10]。

BCP の全身曝露量の異常な上昇は、ルパタジン 10 mg を反復投与した薬物動態試験の被験者 100 例のうち 3 例に観察された（IC08RUP/1/[redacted] 試験：2 例、IC012RUP/I/[redacted] 試験：1 例）。

また、ルパタジン 10 mg 投与後に生成される BCP の AUC は 24.7 ng·h/mL である（2.7.6.16）のに対し、デスロラタジン投与後に生成される BCP の AUC は 78.0～113 ng·h/mL の範囲であり、海外での臨床推奨用量においてはルパタジン投与後の BCP はデスロラタジン投与後（ルパタジン 10 mg と概ね同様の効果が得られた臨床用量）より 3～4 倍低いと考えられ、したがってルパタジンの薬理活性の中心はルパタジン未変化であると考えられた。

以上の結果に加えてルパタジンの作用発現は速やかであることから、ルパタジンは BCP のプロドラッグとして作用するのではなく、ルパタジン未変化体もルパタジンが有効性を発揮する主要部分として寄与しているものと考えられた。

ルパタジンフマル酸塩 20 mg 単回投与後に得られた結果（2.7.6.13）では、他の抗ヒスタミン薬と同様に、ヒステリシスループが示され、血中濃度上昇に対する抗ヒスタミン反応の遅延が示されている [11]。さらに、ヒスタミン誘発性の丘疹及び発赤に関して、他の第二世代ヒスタミン受容体拮抗薬において観察される効果の多様性は、主として代謝により活性化合物が生成されるか否か、及びこれらの活性化合物の皮膚内分布に要する時間に大きく依存するとされている [12]。

URC 023/993407 試験及び DC01/RUP/I/[redacted] 試験において得られた成績では、ルパタジンは総曝露量の 2.3%に相当し、代謝物である BCP、BCP-OH、UR-12783、UR-12335 及び UR-12766/UR-12767 はそれぞれ約 1.9～7.8%、1.4～5.3%、4.7%、35.8%及び 7.7%に相当する（2.7.6.15 及び 5.3.3.1.4 参照）。

BCP-OH 及びそのグルクロン酸抱合体である UR-12335 はヒトにおいては認められており、主要代謝物がデスロラタジンで、抗ヒスタミン薬として広く処方され、長期投与の安全性が確認されているロラタジンと共通するため（試験番号 CPMP/2593/[redacted]）、安全性については特段懸念される問題はないと考えられるが、ヒトで UR-12335 のヒト曝露が高いことより、ラットにおいて 28 日間の反復投与毒性試験を行った（試験番号 TOX/099/[redacted] 及び CIN/255/[redacted]）（2.6.6.8.5 参照）。BCP-OH の無毒性量は 120 mg/kg/day と判断され、ヒトに対する 10 mg の投与において、試験された最高濃度と安全性の比は BCP-OH に関して当社の予定している最大推奨用量 20 mg/day での日本人健康被験者（2.7.2.2.2.1）の AUC である 50.61 ng·h/mL の 65～110 倍であった。

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

ルパタジンの CYP 基質の代謝阻害作用も、ヒト肝ミクロソームにおいて評価した。阻害試験からは CYP3A4 活性の影響のみが確認された（2.7.6.5 参照）。ルパタジンは 5 μM の濃度において CYP1Al/2、CYP2E1 及び CYP2C19 の活性をわずかに阻害すると同時に、日本人にルパタジン 20 mg 投与後の C_{max} の約 25 倍の濃度である 0.5 μM において CYP3A4 及び CYP2D6 の活性を約 50%阻害することから、*in vivo* における相互作用は起こる可能性が極めて低いと考えられた（2.7.6.6 参照）。

また、ルパタジンの CYP3A4、CYP2D6 及び CYP 2C19 に関する K_i 値が同定され、それぞれ、0.267 μM、1.347 μM 及び 3.413 μM であった。1 日 1 回 10 mg（海外承認用量）の反復投与後の定

常状態における C_{max}（平均値 ± 標準偏差。以下同じ）は 4.74 ± 2.52 ng/mL（範囲：1.09～9.86 ng/mL）であり、モル濃度として 0.011 ± 0.006 μM（範囲：0.003～0.024 μM）に相当した（2.7.6.22 参照）。個別の最大 C_{max} が 0.024 μM であること及び遊離画分が 2%を超えないことを考慮し、非結合 C_{max}/K_i 比を算出し、相互作用の臨床的関連性を予測した。

ルパタジンの CYP2D6、CYP2C19 及び CYP3A4 の阻害に起因する相互作用のリスクは、いずれもごくわずかであった（C_{max}/K_i 比はそれぞれ、0.0004、0.0001 及び 0.002）。

CYP3A4 の C_{max}/K_i 比は他よりも高いが、近年のガイドライン [3), 4)]に記載されている非結合 C_{max}/K_i 比の限度である 0.02 以上と比較して 10 倍低い。相互作用を検討した試験において、ケトコナゾール及びエリスロマイシンのいずれもが、ルパタジン濃度を上昇させたが、ルパタジンが CYP3A4 の基質であるケトコナゾール及びエリスロマイシン濃度を変化させることはなかった。いずれの試験においてもルパタジンは推奨用量の 20 mg で投与された（2.7.2.3.5 参照）。

10 mg 単回投与後の $AUC_{0-\infty}$（範囲：5.5～12.4 ng·h/mL）及び反復投与後の $AUC_{0-\tau}$（範囲：8.4～16.2 ng·h/mL）の比較において、AUC 値の低下は観察されていない。ルパタジンは主として CYP3A4 により代謝されることから、これらの結果からはルパタジンの CYP に対する自己誘導作用は生じていないことが示唆された。また、ルパタジン 5 日間の反復投与時に CYP3A4 の誘導は認められていないため、誘導リスクは低いと考えられた。

ルパタジンの $t_{1/2}$ は全ての薬物動態試験において 4.0～14.3 h の範囲であった。$t_{1/2}$ を算出した全ての試験において、代謝物である BCP 及び BCP-OH の $t_{1/2}$（平均値）はそれぞれ 9.3～41.3 h 及び 10.4～35.3 h の範囲であり、このことからこれらの代謝物が長時間にわたる抗ヒスタミン作用の維持に寄与していることが示唆された。

放射能標識ルパタジンを使用したマスバランス試験では、投与量の約 96%が投与後 168 時間において排泄されることが示された（35%が尿中、61%が糞便中に排泄）。尿中に排泄された主要な代謝物は UR-12335 であった。

ルパタジン 100 mg を投与した時のルパタジンの曝露量はルパタジン 10 mg を投与したときと比較すると、投与量の比率である 10 倍を上回っており、$t_{1/2}$ 及び MRT が増加し Michaelis-Menten 式において非線形が示唆された。

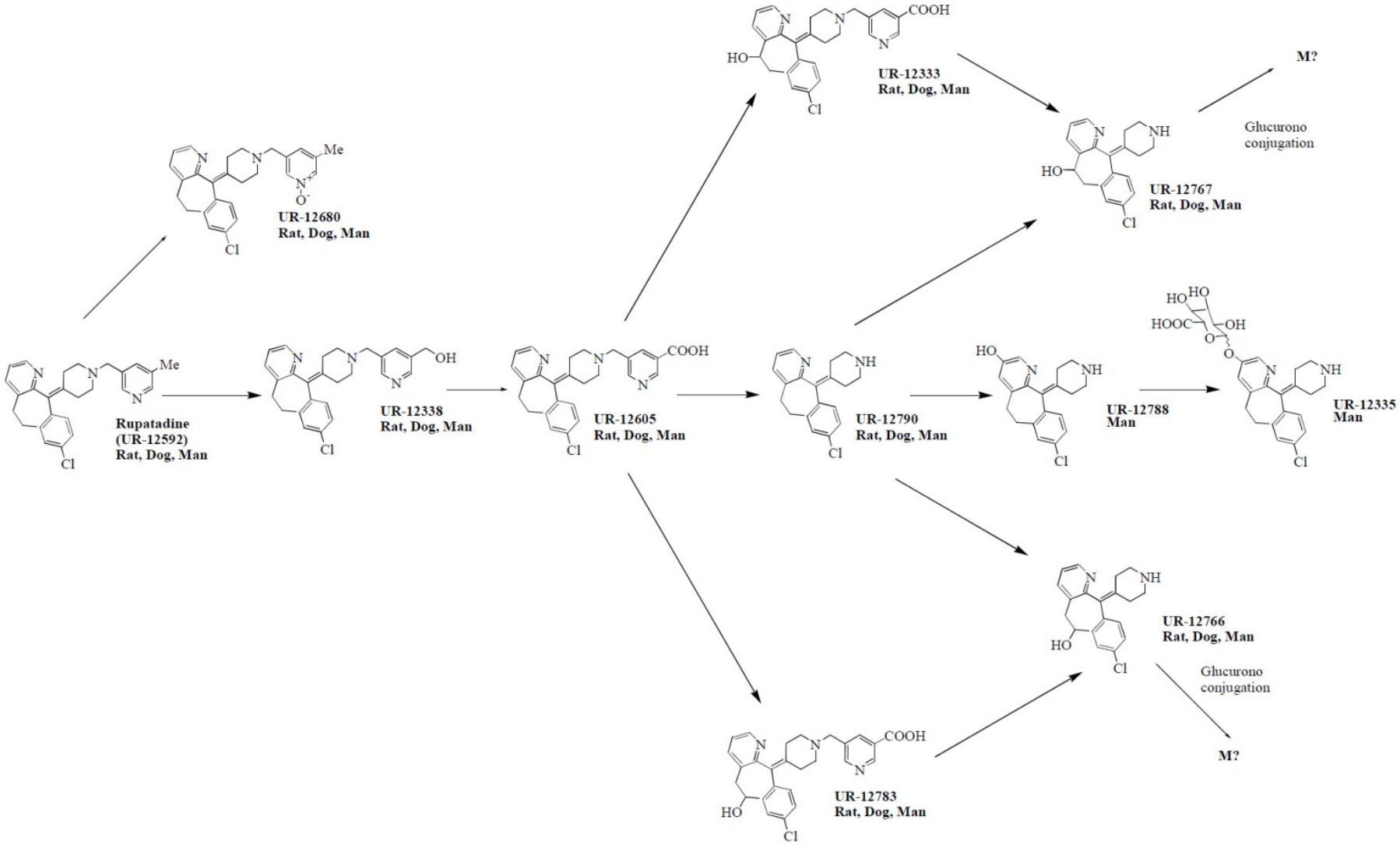


図 2.7.2.3-4 ルパタジンの代謝経路

2.7.2.3.4 内因性要因を検討した薬物動態試験

2.7.2.3.4.1 高齢者での薬物動態

ルパタジンの内因性要因を検討することを目的として、ルパタジン 10 mg を反復経口投与し、ルパタジン及びその代謝物に関する薬物動態試験を若年（18 歳～35 歳）及び高齢被験者（65 歳以上）において検討した（2.7.6.16 参照）。

ルパタジン、BCP 及び BCP-OH の薬物動態パラメーターを表 2.7.2.3-15、C_{max} 及び AUC を若年被験者及び高齢被験者間で比較したボックスプロットを図 2.7.2.3-5 に示す。

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

投与 7 日目のルパタジンの $t_{1/2}$（平均値）は、高齢被験者群では 8.71 h、若年被験者では 5.85 h であった。

代謝物である BCP 及び BCP-OH については、高齢被験者における曝露量の上昇は観察されなかった。

高齢被験者群における曝露の上昇にもかかわらず、ルパタジン 10 mg 投与では高齢被験者において良好な忍容性を示した。

以上より、高齢者に対する用量調整の必要性はないと考えられた。

表 2.7.2.3-15 ルパタジン10 mg経口投与1日目及び7日目のルパタジン、BCP及びBCP-OHの薬物動態パラメーター（高齢被験者、若年被験者）

時期		初回（1 日目）		7 日目（定常状態）	
投与量（mg）		若年被験者（12 例）	高齢被験者（12 例）	若年被験者（12 例）	高齢被験者（12 例）
t_{max}（h）[a]	ルパタジン	1.00（1.00～2.00）	1.00（1.00～1.00）	1.00（1.00～1.00）	1.00（1.00～2.00）
	BCP	2.00（1.00～6.00）	2.00（1.00～6.00）	3.00（1.00～6.00）	2.00（1.00～6.00）
	BCP-OH	6.00（2.00～8.00）	6.00（2.00～8.00）	6.00（2.00～12.00）	6.00（2.00～8.00）
C_{max}（ng/mL）	ルパタジン	1.54 ± 0.72	2.52 ± 0.99	1.99 ± 1.17	3.24 ± 1.03
	BCP	1.43 ± 0.47	1.51 ± 0.34	1.91 ± 0.85	2.34 ± 1.01
	BCP-OH	0.77 ± 0.20	0.90 ± 0.29	1.28 ± 0.46	1.44 ± 0.47
$AUC_{0\sim24}$（ng·h/mL）	ルパタジン	6.43 ± 3.58	9.75 ± 3.08	8.37 ± 4.82	14.24 ± 5.56
	BCP	15.86 ± 6.11	16.47 ± 3.67	24.66 ± 11.07	30.66 ± 18.07
	BCP-OH	11.21 ± 3.50	12.50 ± 4.10	21.63 ± 9.04	24.17 ± 7.62
$t_{1/2}$（h）	ルパタジン	4.04 ± 1.57	6.24 ± 3.32[c]	5.85 ± 1.89	8.71 ± 6.23[c]
	BCP	n.c.	n.c.	21.56 ± 3.48	33.28 ± 12.58
	BCP-OH	n.c.	n.c.	35.30 ± 5.65	41.34 ± 8.11
V_d/F（L）	ルパタジン	7899 ± 2363 [b]	8805 ± 4020[c]	n.c.	n.c.
CL/F（L/h）	ルパタジン	1459 ± 618[b]	1080 ± 534[c]	1556 ± 755[d]	798 ± 285[d]

平均値 ± 標準偏差

a：中央値（範囲）、b：n = 9、 c：n = 11、d：CL_{ss}/F

n.c.：未計算

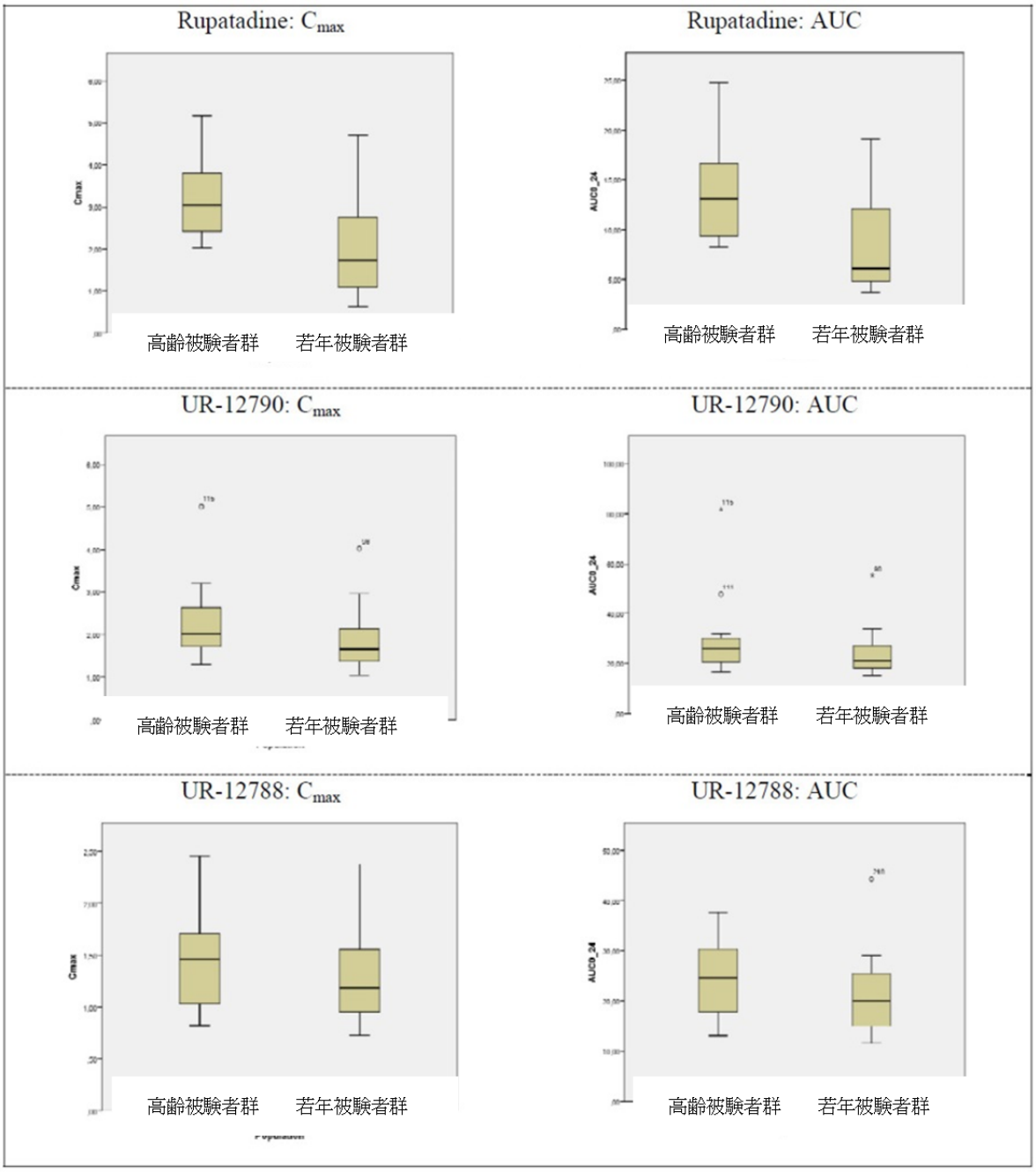


図 2.7.2.3-5 ルパタジン及び代謝物の C_{max}（ng/mL）及び AUC（ng·h/mL）における高齢被験者及び若年被験者間の比較ボックスプロット（12 例：UR/FC[redacted]/I-01 試験）

2.7.2.3.4.2 小児（12～17 歳）での薬物動態

ルパタジンの内因性要因を検討することを目的として 12～17 歳の日本人小児での薬物動態についてを検討した（2.7.6.51 参照）。成人と比較し、小児の症例数は少ないものの、成人及び小児で特定の傾向は見られず、成人及び小児において、ルパタジン投与後の薬物動態プロファイルは大きな違いはないことが示唆された。

2.7.2.3.5　外因性要因を検討した薬物動態試験

2.7.2.3.5.1　食事の影響

外国人健康被験者を対象とし、ルパタジン 20 mg の薬物動態に食事が及ぼす影響を評価した（2.7.6.17 参照）。試験成績の概要を表 2.7.2.3-16 に示す。

食事摂取によりルパタジンの曝露量は約 23%増加し、t_{max} が約 1 時間延長した。C_{max} の差は観察されず、代謝物である BCP、BCP-OH 及び UR-12355（図 2.7.2.3-4）の薬物動態に食事による影響はなかった。

しかし、ルパタジンの変動はわずかで、食事による臨床上意義のある影響はないと考えられた。

表 2.7.2.3-16　食事摂取時のルパタジン及び代謝物である BCP 及び BCP-OH の AUC 及び C_{max}

	ルパタジン		BCP		BCP-OH	
	空腹時	非空腹時	空腹時	非空腹時	空腹時	非空腹時
C_{max}（ng/mL）	4.57 ± 2.60	4.30 ± 2.57	3.57 ± 1.47	3.20 ± 1.23	33.82 ± 12.29	31.28 ± 10.66
空腹時／非空腹時の比の 90%信頼区間	0.73 - 1.27		0.74 - 1.08		0.75 - 1.14	
$AUC_{0\text{-}t}$（ng·h/mL）	16.59 ± 10.62	20.43 ± 10.49	50.45 ± 25.04	47.72 ± 22.56	833.05 ± 268.35	808.48 ± 251.34
空腹時／非空腹時の比の 90%信頼区間	1.00 - 1.72		0.75 - 1.24		0.82 - 1.15	

平均値 ± 標準偏差

生物学的同等性を示す信頼区間：0.8 - 1.25

一方、ルパタジンは民族的要因の影響を受けにくい化合物（2.7.2.3.1.3）と考えられることから、日本人を対象とした食事の影響を検討した試験は実施していない。

以下に、ルパタジンの薬物動態に食事が及ぼす影響を評価した試験成績（外国人健康被験者対象。2.7.6.17）を、当該結果が日本人に外挿できると判断した根拠と共に示す。

2.7.2.3.5.2　UR/FC[redacted]/I-02 試験成績を日本人被験者に外挿できると判断した根拠

（1）　食環境

日本の食環境での 1 回の食事摂取量を「平成 26 年国民健康・栄養調査報告第 1 部　栄養素等摂取状況調査結果（第 9 表）」における 1 日量の 1/3 と推定した。

すなわち、1 回の食事の摂取量は、エネルギーは 2608.2 kJ、炭水化物は 85.6 g（トータルカロリー%：55.1%）、たんぱく質は 22.6 g（同、14.6%）、脂質は 18.3 g（同、26.5%）であり、この内容は、UR/FC[redacted]/I-02 試験で規定した食事内容［エネルギー：3014 kJ、炭水化物：66.7 g（トータルカロリー%：37%）、たんぱく質：29.4 g（同、16%）、脂質：37.3 g（同、47%）］と大きな違いはなく、いずれも三大栄養素が全て摂取されている。

また､ルパタジンは食物中の脂質量の違いにより顕著な影響を受けないと考えられることから、UR/FC[redacted]/I-02 試験成績から日本人の食事の影響を考察することは妥当と考えた。

（2） 日本人と外国人の薬物動態

臨床推奨用量であるルパタジン 10 mg 反復投与時の薬物動態パラメーター用いて、日本人と外国人の薬物動態の類似性を検討した結果、日本人及び外国人の薬物動態パラメーターに有意差はなく、日本人と外国人の薬物動態の類似性が確認された。

（3） 薬物動態変動の要因推定

UR/FC[redacted]/I-02 試験において、食事摂取により t_{max} の延長が見られたが、これは食物摂取により胃内容物排出速が遅くなり、薬剤吸収部位（小腸）への到達時間が遅延することが要因として考えられた。

一方、AUC がわずかに増加した要因としては、ルパタジンが食事により溶解性が上昇したことや吸収部位での滞留時間が延長した可能性などが考えられた。

以上より、ルパタジンの日本人における食事の影響は、UR/FC[redacted]/I-02 試験成績より推定可能であり、食事による薬物動態パラメーターの変化はバラツキの範囲内で、外国人と同様、日本人においても臨床的に意義のある食事の影響はないと判断した。

また、ルパタジンの申請用法・用量において食事に関する規定を設ける必要性はないと判断した。

なお、UR/FC[redacted]/I-02 試験成績よりルパタジンが食事の影響を受けないことが確認されているため、国内試験においては、長期投与試験（2.7.6.50 及び 2.7.6.51）の 2 週目以降を除き、朝食前投与をが規定している（長期投与試験の 2 週目以降については、可能な限り朝食前投与としているが、被験者の生活に応じた投与時期の選択が可能)。また、海外試験においても UR/FC[redacted]/I-02 試験を除き、朝食前投与が規定されている 。

2.7.2.3.5.3 グレープフルーツジュースの影響

健康被験者を対象とし、ルパタジン 10 mg とグレープフルーツジュースとの併用に関する薬物動態を評価した（2.7.6.18 参照)。試験成績の概略を表 2.7.2.3-17 に示す。

ルパタジン 10 mg 投与とグレープフルーツジュースの併用は、ルパタジンの薬物動態パラメーターである C_{max}（2.8 倍）及び $AUC_{0-\tau}$（3.8 倍）を増加させた。

また、ルパタジンの代謝物においては、t_{max} にわずかな延長（BCP）又は短縮（BCP-OH）が認められた以外は薬物動態に差は見られなかったが、グレープフルーツジュースによる CYP3A4 阻害を否定することはできなかった。

これらの結果から、ルパタジンとグレープフルーツジュースとの併用は注意を要するものと考えられた。

表 2.7.2.3-17 グレープフルーツジュース併用時のルパタジン及び代謝物である BCP 及び BCP-OH の AUC 及び C_{max}

	ルパタジン		BCP		BCP-OH	
	併用投与	単独投与	併用投与	単独投与	併用投与	単独投与
C_{max}（ng/mL）	7.38 ± 2.09	2.89 ± 1.72	1.53 ± 0.68	1.53 ± 0.61	0.62 ± 0.12	0.68 ± 0.16
最小値-最大値	4.83 - 11.66	1.34 - 8.38	0.76 - 3.94	0.94 - 3.09	0.36 - 0.81	0.47 - 1.12
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	35.13 ± 11.42	10.00 ± 5.95	26.49 ± 12.62	28.69 ± 14.45	21.14 ± 6.78	22.62 ± 6.12
最小値-最大値	21.22 - 62.57	4.24 - 26.73	13.23 - 67.20	10.46 - 61.12	13.54 - 42.52	13.45 - 39.40
AUC_{0-t}（ng·h/mL）	32.95 ± 10.90	8.81 ± 5.47	23.13 ± 11.63	24.96 ± 13.51	14.88 ± 3.67	17.29 ± 5.27
最小値-最大値	l8.68 - 60.01	3.89 - 24.53	4.93 - 54.37	10.46 - 61.12	10.55 - 22.25	10.23 - 28.68

平均値 ± 標準偏差

2.7.2.3.5.4 薬物相互作用

ルパタジンと併用される可能性があり、CYP 阻害物質であることが知られている薬剤（ケトコナゾール、エリスロマイシン、アジスロマイシン及びフルオキセチン）及び CYP3A4 の基質であるミダゾラムとの薬物相互作用を検討した。

ケトコナゾール、エリスロマイシン及びアジスロマイシン併用時の薬物動態パラメーターを表 2.7.2.3-18 に示す。

表 2.7.2.3-18　ケトコナゾール、エリスロマイシン及びアジスロマイシン併用時のルパタジン並びに代謝物である BCP、BCP-OH の AUC 及び C_{max}

【ケトコナゾール（試験番号 UR/FC[redacted]/I-03）】

	ルパタジン 20 mg		BCP		BCP-OH	
	単独投与	併用投与	単独投与	併用投与	単独投与	併用投与
C_{max}（ng/mL）	5.96 ± 2.44	52.98 ± 29.60	4.99 ± 1.86	2.69 ± 1.33	46.70 ± 13.29	23.42 ± 10.94
併用投与／単独投与の比の 90%信頼区間	6.46 - 10.57		0.44 - 0.62		0.40 - 055	
AUC_{0-24}（ng·h/mL)	23.20 ± 9.60	269.68 ± 146.57	64.46 ± 24.30	41.30 ± 23.01	805.95 ± 239.07	407.29 ± 177.58
併用投与／単独投与の比の 90%信頼区間	8.78 - 13.88		0.50 - 0.72		0.42 - 0.56	

平均値 ± 標準偏差

生物学的同等性を示す信頼区間：0.8-1.25

【エリスロマイシン（試験番号 UR/FC[redacted]/I-04）】

	ルパタジン 20 mg		BCP		BCP-OH	
	単独投与	併用投与	単独投与	併用投与	単独投与	併用投与
C_{max}（ng/mL）	11.08 ± 4.97	24.44 ± 8.57	5.86 ± 2.85	7.48 ± 2.00	40.42 ± 12.31	40.07 ± 8.98
併用投与／単独投与の比の 90%信頼区間	1.87 - 2.94		1.15 - 1.52		0.89 - 1.14	
AUC_{0-24}（ng·h/mL）	37.89 ± 16.12	110.52 ± 42.24	71.21 ± 37.09	69.34 ± 28.07	694.92 ± 171.61	740.38 ± 188.92
併用投与／単独投与の比の 90%信頼区間	2.42 - 3.63		0.84 - 1.17		0.95 - 1.20	

平均値 ± 標準偏差

生物学的同等性を示す信頼区間：0.8 - 1.25

【アジスロマイシン（試験番号 IC08RUP/1[redacted]）】

	ルパタジン 10 mg		BCP		BCP-OH	
	単独投与	併用投与	単独投与	併用投与	単独投与	併用投与
C_{max}（ng/mL）	3.45	4.10	2.69	2.97	1.28	1.38
併用投与／単独投与の比（%）の 90%信頼区間	91.1 - 136.1		99.6 - 119.8		103.2 – 115.2	
AUC_{0-24}（ng·h/mL）	10.84	11.65	36.88	39.13	20.29	20.83
併用投与／単独投与の比（%）の 90%信頼区間	90.9 - 116.9		96.1 – 110.1		99.5 – 108.0	

平均値

生物学的同等性を示す信頼区間：80 - 125%

CYP3A4 の阻害物質であることが知られているケトコナゾール（1 日 1 回 200 mg）（2.7.6.21）及びエリスロマイシン（1 日 3 回 500 mg）（2.7.6.19）は、ルパタジン 20 mg、7 日間併用投与により検討した。

ケトコナゾールはルパタジンの腸管における代謝及び肝臓における代謝のいずれも阻害し、未変化体の曝露を約 10 倍増加させ、代謝物である BCP 及び BCP-OH と UR-12335（BCP-OH のグルクロン酸抱合体）の合計である総 BCP-OH の 24 時間当たりの曝露を低下させた。ルパタジン及び総 BCP-OH の $t_{1/2}$ は有意に延長した。

一方、ケトコナゾールの薬物動態にルパタジン併用の影響は認められなかった。

エリスロマイシンはケトコナゾールよりも低い CYP3A4 阻害活性を示し、ルパタジン未変化体の全身曝露は 2～3 倍増加したものの、ルパタジンの $t_{1/2}$ 及び代謝物（BCP 及び総 BCP-OH）の全身曝露の有意な延長・上昇は示さなかった。以上から、ルパタジンとこれらの薬物を含む CYP3A4 を強く阻害する薬物との併用は注意を要すると考えられた。

アレルギー病変を有し副鼻腔炎を合併する患者には、抗生物質が一般的に処方されることがあるため、マクロライド系抗生物質であるアジスロマイシンとの相互作用についても検討した（2.7.6.20 参照）。

薬物相互作用は代謝だけではなく、Pgp 等の能動輸送機構を介して吸収に影響を与える可能性のある薬物の併用により、BA も影響を受ける可能性がある。エリスロマイシン及びアジスロマイシンは、Pgp 阻害剤であることが知られており、この輸送体の基質の BA を変化させ、薬物間相互作用が生じる可能性がある [13), 14)]。

ルパタジン 10 mg 単独投与又はアジスロマイシン（500 mg 単回経口投与後、250 mg 経口投与 4 日間）併用後のルパタジン及び代謝物である BCP 及び BCP-OH の C_{max} 及び AUC のボックスプロットを図 2.7.2.2-1 に示す。

ルパタジン 10 mg をアジスロマイシン 250 mg と同時に投与した場合、ルパタジン及びその代謝物である BCP 及び BCP-OH の C_{max} 及び AUC に変化はなかった。

臨床推奨用量のアジスロマイシン（負荷用量 500 mg の経口投与及び 250 mg の 4 日間経口投与）をルパタジンと併用した場合、ルパタジン及びその代謝物の薬物動態パラメーターに変化は観察されなかった。

ルパタジンとアジスロマイシンの併用は良好な忍容性を示したことから、臨床推奨用量のアジスロマイシンとルパタジン 10 mg との併用は問題ないことが示唆された。

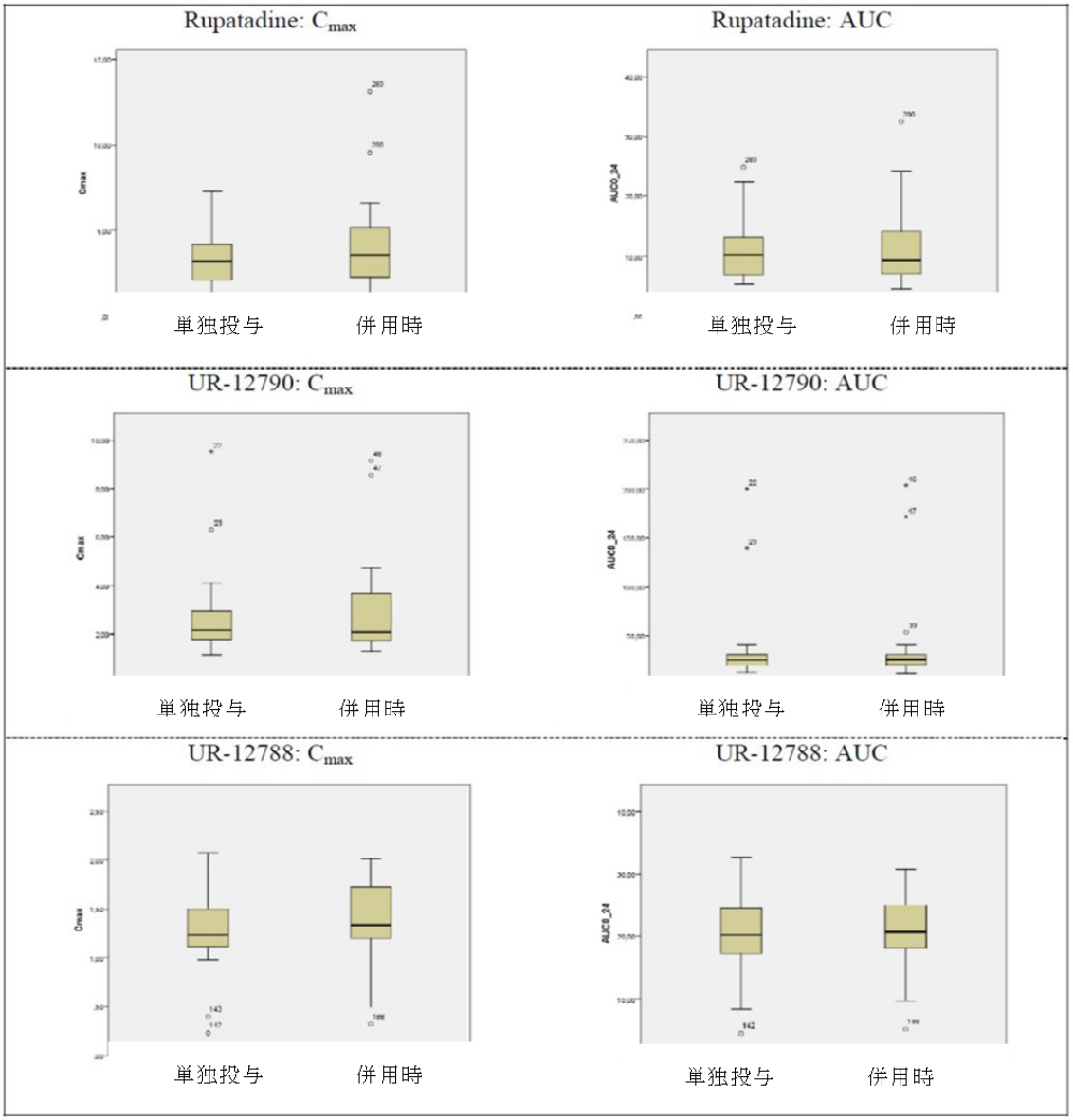


図 2.7.2.3-6　ルパタジン 10 mg の単独投与又はアジスロマイシン（500 mg 単回経口投与後、250 mg の経口投与 4 日間）併用後のルパタジン及び代謝物である BCP 及び BCP-OH の C_{max}（ng/mL）及び AUC（ng·h/mL）のボックスプロット
（24 例：IC08RUP/1[redacted] 試験）

また、抗うつ薬であるフルオキセチンは、CYP2D6 に対する強い、CYP3A4 に対する弱い阻害剤であるため、ルパタジンとの相互作用を検討した（2.7.6.22 参照）。

ルパタジン 10 mg 単独投与又はフルオキセチン 60 mg 併用後のルパタジン及び代謝物である BCP 及び BCP-OH の C_{max}（ng/mL）及び AUC（ng·h/mL）のボックスプロットを図 2.7.2.3-7 に示す。

定常状態において、ルパタジンの血漿曝露の軽度の上昇が観察された。また、代謝物である BCP 及び BCP-OH の曝露の程度及び割合に関連した全てのパラメーターにも軽度の上昇が観察された。

これらの上昇は、初回通過効果への影響を含む CYP3A4 阻害による可能性があると考えられた。また、ルパタジンの CLss/F の低下及び $t_{1/2}$ の延長は、初回通過効果だけではなく、全身循環後の

代謝においても CYP3A4 及び他の CYP アイソザイムによるルパタジンの代謝に起因する可能性がある。

QTcI の評価においては臨床的に重要な変化はなく、安全性評価において臨床上意義のある変化はなかった。

これらの結果より、海外における臨床推奨用量のフルオキセチンの投与により、ルパタジンの BA に、わずかな上昇が観察されるが、ルパタジンの薬物動態パラメーターに臨床的に有意な変化は観察されず、ルパタジンの用量調整を行う必要はないと考えられた。

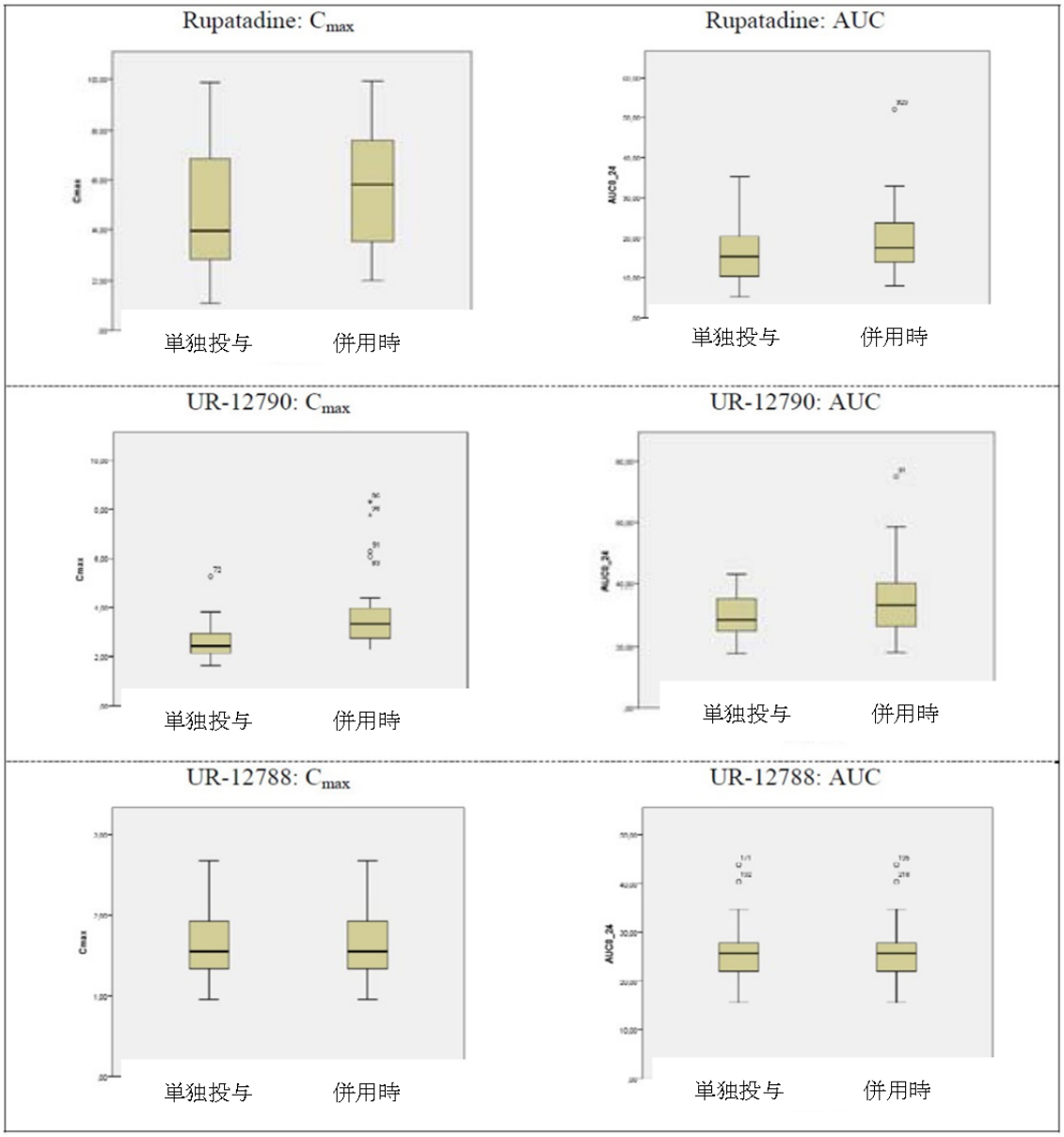


図 2.7.2.3-7　ルパタジン 10 mg の単独投与又はフルオキセチン 60 mg との併用後のルパタジン及び代謝物である BCP 及び BCP-OH の C_{max}（ng/mL）及び AUC（ng·h/mL）の比較ボックスプロット（24 例：IC09RUP/1[redacted] 試験）

さらに、手術時等に使用される鎮静剤であるミダゾラムは CYP3A4 の基質であり、ルパタジンと併用される可能性があるため相互作用を検討した（2.7.6.23 参照）。

ミダゾラム単独投与と比較し、ルパタジン併用時のミダゾラムの血漿中濃度は高く推移した。

また、ミダゾラムの $AUC_{0\text{-}16}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の 3 期（ルパタジン併用）/1 期（ミダゾラム単独）比は、それぞれ 136.2%（90%信頼区間：123.45～150.22）及び 136.9%（90%信頼区間：124.58～150.46）であった。C_{max} の 3 期（ルパタジン併用）/1 期（ミダゾラム単独）比は 119.9%（90%信頼区間：99.24～144.94）であった。これは EMA ガイドライン [3)] 推奨閾値である 125%を超える値であるが、ルパタジン併用によるミダゾラムの安全性リスクの増大は認められなかった。

2.7.2.3.5.5 腎機能及び肝機能障害を有する患者における薬物動態

腎機能又は肝機能障害を有する患者における薬物動態については、以下のとおり別に実施した試験や類薬の情報等により必要な知見が得られていることから、個別の試験としては実施していない。

（1） 肝機能障害

ルパタジンは、マスバランス試験（2.7.6.15）において、34.64%は尿中に、60.92%は糞便中に排泄され、未変化体に相当する成分は、尿中及び糞便中放射能の 1%未満であることが確認されている。

強力な CYP 阻害剤であるケトコナゾールとルパタジンを併用した際の薬物動態パラメーターの比（併用／非併用時）を表 2.7.2.3-19 に示す。

表 2.7.2.3-19 CYP 阻害剤（ケトコナゾール）とルパタジンとを併用した際の薬物動態パラメーターの比（併用／非併用時）

併用薬	ルパタジン投与量（mg）	パラメーター	ルパタジン	BCP	BCP-OH
			併用／非併用	併用／非併用	併用／非併用
ケトコナゾール	20	C_{max}	8.2	0.52	0.5
		AUC_{0-24}	10.87	0.7	0.6
		$t_{1/2}$	1.59	1.07	1.26

ルパタジンは、主に CYP3A4 により代謝されるが、その強力な阻害剤であるケトコナゾールとの併用時（2.7.6.21）は、その非併用時と比較し、ルパタジン（未変化体）の C_{max} は 8.2 倍、AUC_{0-24} は 10.87 倍（AUC_{0-24} 平均値：269.68 ng· h/mL、$AUC_{0-\infty}$平均値：307.07 ng· h/mL）に増加したことから、クリアランスは約 1/10 になったと推定された。

また、ルパタジン 100 mg 投与（2.7.6.53）においては、ルパタジン（未変化体）の C_{max}（平均値。以下同じ）は 81.08 ng/mL、AUC_{0-24} は 296.37 ng· h/mL であるが、発現した有害事象の重症度はほとんどが軽度（日常の活動に支障をきたさない程度）であり、安全性上懸念される知見は認められなかった。

一方、肝機能障害患者における CYP3A4 の代謝能は健康成人と比較し、慢性肝炎患者で 36%、肝硬変患者で 50%程度低下すると報告されている [15]。

また、ルパタジンと類似構造を有するロラタジンは、デスロラタジン（ルパタジンの主要代謝物）を経て水酸化、グルクロン酸抱合され、総投与量の約 80%が代謝物として尿及び糞便中へ等量ずつ排泄されることが確認されており、アルコール性肝障害患者にロラタジン 40 mg を単回経口投与したとき、健康成人と比較し、未変化体の C_{max} は約 1.4～1.7 倍、AUC は約 2.8～3.8 倍の増加が認められ、$t_{1/2}$ は、未変化体で約 3 倍、デスロラタジンで約 2 倍延長したと報告されている [16]。

以上から、ルパタジン投与時の肝機能障害患者における薬物（未変化体＋代謝物）曝露リスクは、健康成人と比較し、未変化体の AUC で最大約 11 倍増加し、BCP の AUC で最大約 4 倍程度延長する可能性があるものと推定されたが、安全性のリスクとしてはルパタジン 100 mg 投与時の範囲内に収まると推定した。

（2） 腎機能障害

ルパタジンは、CYP3A4 により速やかに BCP に代謝され尿中に排泄され、未変化体としてはほとんど排泄されない。したがって、ルパタジンの腎機能障害患者における安全性の評価は BCP による影響を検討することにより可能であると考えられたことから、同じく BCP が代謝産物となり、ルパタジンと類似構造を有するロラタジンの情報を検討した。

ロラタジン 40 mg を腎障害患者（クレアチニンクリアランス 29 mL/min 以下）に単回経口投与したとき、健康成人と比較し、BCP の C_{max} 及び AUC は 1.5～1.7 倍増加したが、有意な変化ではないと評価されており、ルパタジンにおいても同様の安全性リスクと推定した。

2.7.2.3.6 薬力学試験

2.7.2.3.6.1 ルパタジンの抗ヒスタミン作用

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

これらの試験を補完するために、アトピー性皮膚炎の被験者における特定のアレルゲンによる 2 つの経鼻負荷試験を実施した（2.7.6.36 及び 2.7.6.37 参照）。

ルパタジンフマル酸塩は、異なる単回用量（2～80 mg）において、長時間（24 時間超）持続性で用量依存的な抗ヒスタミン作用及び PAF 拮抗作用を示した（2.7.6.24 参照）。

ルパタジンフマル酸塩 2 及び 5 mg 投与では、PAF 誘発性発赤抑制率（平均値）はプラセボと比較し、差はなかったが、ルパタジンフマル酸塩 10 及び 20 mg 投与では、顕著な上昇が観察された。

ルパタジンフマル酸塩 10 mg 投与では、投与 25 時間後に PAF 誘発性発赤抑制率（平均値）は最大値（41%）に達した。また、ルパタジンフマル酸 20 mg 投与では、投与 6 時間後に PAF 誘発性発赤抑制率（平均値）は 42%に達し、25 時間後には最大値（56%）まで上昇し、投与後 49 時間まで持続した。

ルパタジンフマル酸塩 40 mg 投与では、投与 4 時間後に PAF 誘発性発赤抑制率（平均値）は 68%に達し、6 時間後には最大値（87%）まで上昇し、投与後 73 時間まで 60%を超える抑制効果が持続した。

ルパタジンフマル酸塩 80 mg 投与では、投与 4 時間後に PAF 誘発性発赤抑制率（平均値）は 91%に達し、49 時間後には最大値（93%）に達し、投与後 97 時間においても抑制効果が確認された。

ルパタジンフマル酸塩 10～80 mg 投与後、発赤抑制は用量依存的に見られた。長時間にわたり効果が持続した理由は、ルパタジンに加え代謝物 BCP の抗ヒスタミン作用によるものと考えられた。

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

ヒスタミン誘発性発赤抑制率（平均値）とルパタジン及び BCP の血漿中濃度（平均値）の比較を図 2.7.2.3-8 に示す。

ヒスタミン誘発性発赤抑制率の最大平均値は、ルパタジン及び BCP の最大平均血漿中濃度が到達後に認められ、ルパタジン及び BCP の定量限界付近（0.3 ng/mL 未満）においても、ヒスタミン誘発性発赤抑制率（平均値）は 40%を超えるレベルで維持された（2.7.6.13 参照）。

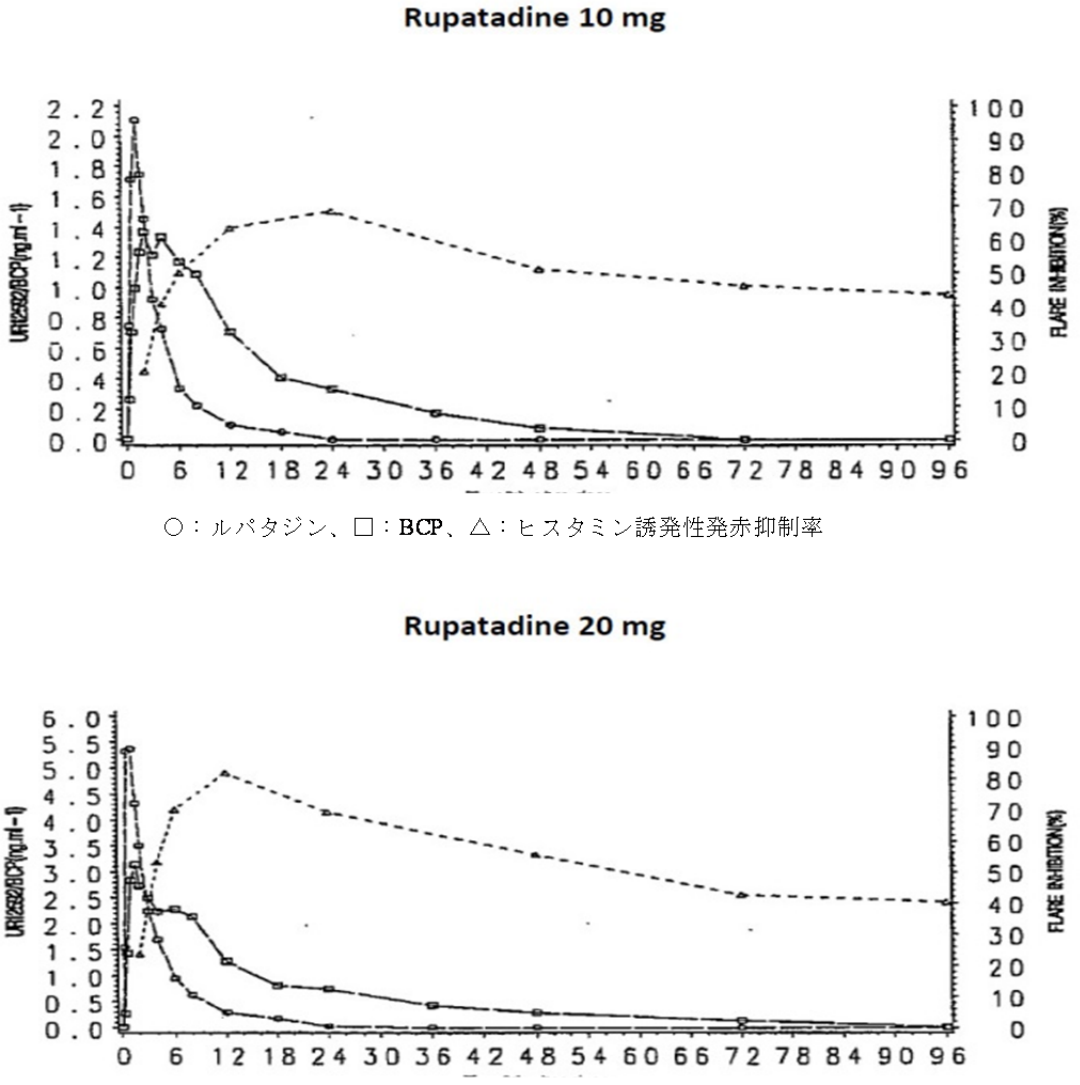


図 2.7.2.3-8　ルパタジンフマル酸塩 10 及び 20 mg 投与後のヒスタミン誘発性発赤抑制率（平均値）とルパタジン及び BCP の血漿中濃度（平均値）の比較

[5.3.3.1.2 p.35 及び p.36　Fig を引用]

上記のとおり、ルパタジンの長時間持続作用により、ヒスタミン誘発性発赤反応は高度に抑制され、最大効果が投与後 6～24 時間において維持された。いずれの投与量においても 24 時間の観

察時点において抗ヒスタミン作用が維持された理由は、代謝物である BCP による効果及びその $t_{1/2}$ が長いことが一因と考えられた。

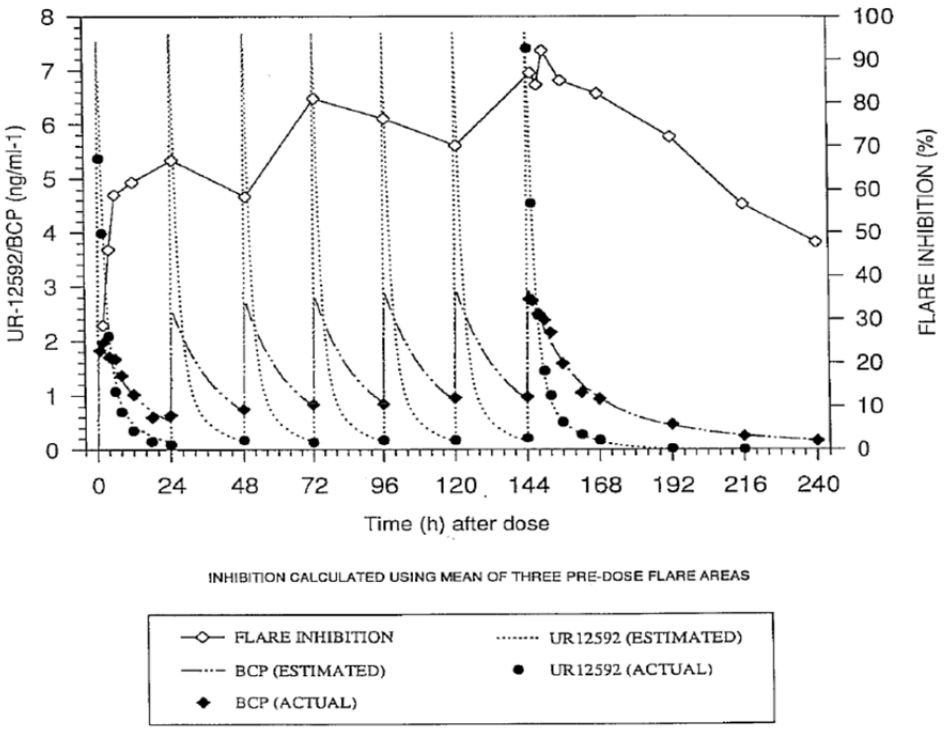
これらの結果に基づき、反復投与試験（2.7.6.14）をルパタジンフマル酸塩 20 及び 40 mg 投与において実施した。ヒスタミン性誘発性発赤抑制率（平均値）と、ルパタジン及び BCP 血漿漿中濃度（平均値）の比較を図 2.7.2.3-9 に示す。

発赤抑制率は初回投与から定常状態への移行に伴い上昇した。ルパタジンは長時間作用性の抗ヒスタミン作用を示した。ヒスタミン誘発性発赤抑制率は初回用量の投与後に急速に上昇し、投与期間を通して高い抑制率（70～90%）が維持された。

抑制効果はルパタジンフマル酸塩 20 及び 40 mg 投与後、それぞれ 48 及び 96 時間まで高いレベル（60%超）で維持された。

また、ルパタジンの薬力学評価を完成させるため、さらに 2 つの試験（2.7.6.26 及び 2.7.6.27）で抗ヒスタミン作用を確認した。

いずれの試験においても、ルパタジンの全ての投与量において、丘疹及び発赤抑制がプラセボと比較し、有意に高かった。



[5.3.3.1.3 p.49　Fig を引用]

図 2.7.2.3-9　ルパタジン 20 mg 1 日 1 回 7 日間投与後のヒスタミン誘発性発赤抑制率（平均値）とルパタジン及び BCP の予測及び実際の血漿中濃度（平均値）との比較

2 つの試験（2.7.6.24 及び 2.7.6.1）での結果に基づき、ルパタジン及び BCP の血漿中濃度とヒスタミンの皮内注入による発赤抑制作用との間の関係を明確にするためのモデルを確立するため、薬物動態/薬力学試験を実施した [17]。

ルパタジン及び BCP のいずれもが抗ヒスタミン作用を有するため、薬力学モデルには、両方の化合物の寄与を考慮した。薬力学はヒスタミン誘発性発赤抑制を含む間接反応モデルにより良好に説明され、抑制機構は、ルパタジンと BCP の阻害能力が同一であると仮定した場合の競合拮抗モデルにより説明される [18)]。

発赤消失の一次定数である K_{out} は、0.1 時間$^{-1}$ と設定された。発赤生成のゼロ次定数である K_{in} 及び、最大阻害の半分の値を生成するルパタジン/BCP の濃度である IC_{50} は、それぞれ 1.3 cm^2/h 及び 0.7 ng/mL であると推定された。ルパタジン 10 mg 投与において、ルパタジンとその代謝物の平均濃度の合計が、ルパタジン投与から約 24 時間後まで IC_{50} を超える値に維持されていたことから、この期間における発赤抑制の持続が説明可能であった。この薬物動態／薬力学モデルを用いたルパタジン 10 mg 反復投与後の反応シミュレーション結果を図 2.7.2.3-10 に示す。

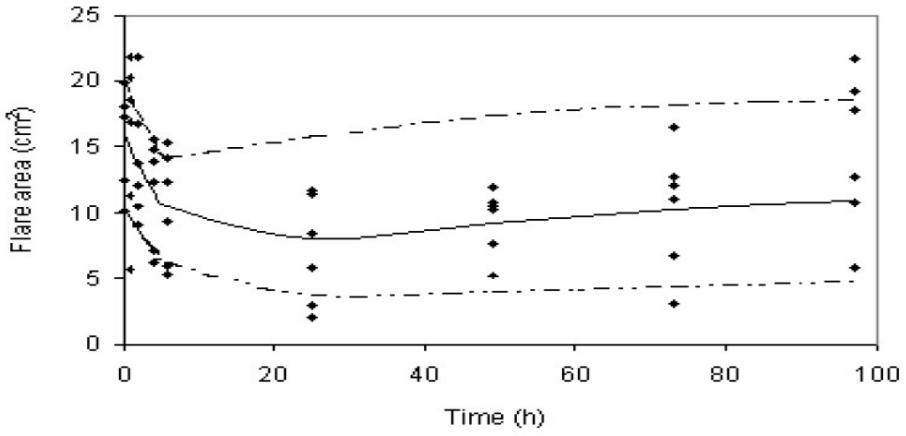


図 2.7.2.3-10　シミュレーションと観察結果との比較

ルパタジンフマル酸塩 10 mg を使用

実線：平均値、破線：5 及び 95 パーセンタイル値

良好な発赤抑制が観察され、投与期間を通して高いヒスタミン誘発性発赤抑制（70～80%）が維持された。

ヒスタミン誘発性発赤反応に関するルパタジン及び BCP 濃度と有効性の関係を説明する PK/PD モデルとして妥当であると考えられた。

本モデルにより実施したシミュレーション結果より、臨床推奨用量であるルパタジン 10 mg での反復経口投与において、24 時間の抗ヒスタミン作用の維持を説明することが可能であった。

以上のとおり、ルパタジンの抗ヒスタミン作用に関しては、10 mg までの用量での治療はプラセボとの有意差を示し、ルパタジンの明確な用量反応関係が観察された。

2.7.2.3.6.2　ルパタジンの PAF 拮抗作用

ルパタジンの PAF 誘発性血小板凝集抑制効果をルパタジンフマル酸塩 40 及び 80 mg を投与した *ex vivo* 試験において評価した（2.7.6.25 参照）。

本試験において、PAF 誘発性血小板凝集活の有意な抑制が、ルパタジン投与後 2～6 時間に見られ、ルパタジンによる *ex vivo* での、PAF 誘発性血小板活性化凝集抑制効果が確認された。

2.7.2.3.6.3 ルパタジンの中枢神経抑制作用

ルパタジンフマル酸塩 10、20、40 及び 80 mg におけるルパタジンの中枢及び末梢神経抑制作用を評価した（2.7.6.26 参照）。

40 mg においてはわずかに、80 mg においてはプラセボと比較して明らかな中枢神経系への影響が見られたが、ルパタジン 10 及び 20 mg 投与では、中枢神経系の影響はみられず、良好な抗ヒスタミン作用を示した。

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

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

さらに、UR/FC[redacted]/1/01 試験において、ルパタジン（10 及び 20 mg）とアルコールの相互作用を評価したが、ルパタジン 10 mg 投与のみが、アルコールの中枢神経系に対する抑制効果を増強せずに、抗ヒスタミン作用を示した。

以上のとおり、ルパタジン 10 mg 投与は中枢神経系への影響をほとんど示さず、良好なリスク・ベネフィットを示す用量であると考えられた。

2.7.2.3.6.4 ルパタジンの運転能力への影響

プラセボ及びヒドロキシジンとの比較におけるルパタジン 10 mg 単回経口投与における運転能力への影響を評価した（2.7.6.56 参照）。

標準ハイウェイテスト、自動車追随テスト等において運転能力を評価したが、ルパタジン 10 mg 投与による運転能力への影響は認められなかった。

2.7.2.3.6.5 ルパタジンの薬力学特性

ルパタジン 10 mg 8 日間反復経口投与時のアレルゲン曝露装置における鼻閉及び鼻汁に対するルパタジンの効果について、アレルギー性鼻炎患者を対象に評価した（2.7.6.36 参照）。

ルパタジンの作用は速やかに発現し、プラセボとの比較において VCC 内曝露の 15 分時点から TNSS を有意に低下させた。

また、ルパタジンフマル酸塩投与（10、20 及び 40 mg）における特定アレルゲンによる鼻腔内チャレンジテストに対する反応を指標としたルパタジンの有効性を評価した（2.7.6.37 参照）。

主要評価項目である総症状スコアにおいて、ルパタジンフマル酸塩 40 mg とプラセボ及びルパタジンフマル酸塩 40 mg と 20 mg との間に有意差が認められた。この結果から、ルパタジンの高用量（40 mg）投与は、プラセボと比較して鼻腔内チャレンジテストの症候性反応をより抑制することが示された。

さらに、プラセボ及びレボセチリジンとの比較におけるルパタジン 20 mg の PAF 経鼻投与の効果に対する阻害効果を評価した（2.7.6.38 参照）。

ルパタジン投与群及びレボセチリジン投与群において、PAF チャレンジ後 60 分から 240 分にかけて鼻症状を減少させる傾向が見られた。また、ルパタジンは PAF チャレンジ後 60 分の鼻閉を抑制した。アレルギー性鼻炎被験者においては、プラセボに対してルパタジンが有意に合計鼻症状（AUC 評価）を減少させたが、レボセチリジンでは合計鼻症状スコアの有意な減少は認められなかった。

2.7.2.3.6.6 ルパタジンの QT/QTc 間隔への影響

ICH E14 ガイドラインに従い、外国人健康被験者を対象とし、ルパタジンの心室再分極に対する薬理作用を評価すると共に、臨床推奨用量を超える用量（100 mg/day）での薬力学的プロファイルについて評価した（2.7.6.53 参照）。

ルパタジン臨床推奨用量の 10 倍までの用量範囲で QT/QTcI の延長は認められなかった。

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

以上より、ルパタジンの催不整脈作用はないことが確認された。

2.7.2.3.6.7 ルパタジンの認知機能への影響

海外在住日本人健康被験者 27 例を対象とし、ルパタジンを 1 日 1 回反復経口投与（10、20 又は 40 mg を 5 日間）したときの薬物動態に加え、認知機能への用量効果をプラセボ群と比較した（2.7.6.12 参照）。

ルパタジンの全ての投与量において初回投与後及び反復投与後の認知機能パラメーターに差はなく、臨床推奨用量であるルパタジン 20 mg において視機能を低下させ、反応時間を延長させたが、その他の認知機能テストにおいて低下作用は認められず、10 mg 投与において、認知機能への影響はないことが示唆された。

また、ルパタジン 10 及び 20 mg の投与において、ルパタジンとその代謝物の薬物動態パラメーター（C_{max} 及び AUC）は、日本人及び外国人で共に用量比例性を示した。一方、ルパタジン 20 mg とアルコール併用において、有意な精神運動機能の抑制が見られたが、ルパタジン 10 又は 20 mg 投与いずれにおいても、中枢作用に及ぼす影響はプラセボとの差は認められず、両用量共に持続的な抗ヒスタミン効果等による十分な治療効果が期待された（2.7.6.27 参照）。

以上の薬物動態及び薬力学等のデータに基づき検討した結果、申請予定の用法・用量は適切であることが示唆された。

2.7.2.4 特別な試験

特別な薬物動態試験は実施してない。

2.7.2.5 付録

2.7.2.5.1　ヒト生体試料を用いた試験の要約

表 2.7.2.5-1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の要約（1/2）

試験番号	目的	試験システム	試験成績					資料番号（参照先）	資料区分
CIN/185[redacted] （実施国：スペイン）	血漿タンパク結合	ヒト血漿 平衡透析法	Binding % bound:（平均値 ± 標準偏差） 1 ng/mL: 98.3 ± 0.2%、5 ng/mL: 98.9 ± 0.1%、25 ng/mL: 99.1 ± 0.1%					5.3.2.1.1 （2.7.6.2）	参考
CIN/280[redacted] （実施国：スペイン）	血漿タンパク結合	ヒト血漿 平衡透析法	Human plasma Binding % bound （平均値 ± 標準偏差） 1 ng/mL 98.5 ± 0.11% 5 ng/mL: 98.7 ± 0.27% 10 ng/mL: 98.8 ± 0.08% 25 ng/mL: 98.7 ± 0.02% 50 ng/mL: 98.6 ± 0.14% 100 ng/mL: 98.7 ± 0.05% 250 ng/mL: 98.5 ± 0.01% 500 ng/mL: 98.4 ± 0.06%	Human serum albumin Binding % bound （平均値 ± 標準偏差） 1 ng/mL: 98.0 ± 0.49% 5 ng/mL: 98.0 ± 0.43% 10 ng/mL: 98.3 ± 0.04% 25 ng/mL: 98.3 ± 0.08% 50 ng/mL: 98.1 ± 0.14% 100 ng/mL: 97.8 ± 0.77% 250 ng/mL: 97.7 ± 0.01% 500 ng/mL: 97.6 ± 0.01%	*ex vivo*（ヒト血漿 7 日間） Binding % bound 7 日目投与後 2 時間　12 時間　24 時間 98.4%　98.0%　98.4% 98.5%　98.5%　98.3% 98.5%　98.5%　98.6% 98.6 %　98.4%　98.4% 98.3 %　99.1%　98.7% 98.5 %　99.1%　98.7%		5.3.2.1.2 （2.7.6.3）	参考
X-[redacted]-6079 （実施国：スペイン）	肝臓代謝 CYP 阻害	ヒト CYP 分子種発現系ミクロソーム K_m、V_{max} 測定		CYP confirmation V_{max}（pmol/min/mg） 平均値 ± 標準偏差	CYP confirmation k_m（μM） 平均値 ± 標準偏差	CYP inhibition IC_{50}（μM） 平均値 ± 標準偏差	CYP inhibition K_i（μM） 平均値 ± 標準偏差	5.3.2.2.1 （2.7.6.4）	参考
			CYP3A4	52.6 ± 1.55	2.64 ± 0.22	0.655 ± 0.092	0.267 ± 0.007		
			CYP2C19	34.2 ± 2.27	0.75 ± 0.14	2.727 ± 0.606	1.374 ± 0.935		
			CYP2D6	47.1 ± 1.25	3.21 ± 0.24	4.678 ± 1.694	3.413 ± 1.252		
URI/RUP/[redacted]002 （実施国：フランス）	CYP 遺伝子ファミリーを含むルパタジン代謝	肝ミクロソーム	ルパタジンの代謝は、ミダゾラム水酸化酵素活性との相関性が最も高く（r = 0.88、P＜0.00002）、ルパタジンの代謝に CYP3A4 が関与していることが示された。CYP2C9 活性及び CYP2C19 活性にも相関性が認められたが、阻害試験では CYP3A4 活性の影響のみが確認された。					5.3.2.2.2 （2.7.6.5）	参考
URI/RUP/98001 （実施国：フランス）	肝臓代謝 CYP 阻害	肝ミクロソーム	ルパタジンは CYP2B6、CYP4A、CYP2C9 及び CYP2A6 活性に影響を与えなかった。CYP1A1/2、CYP2E1 及び CYP2C19 活性は中等度に阻害されたが、最大濃度で阻害されたのみであった。CYP3A4 及び CYP2D6 は、ルパタジンにより有意に阻害された。					5.3.2.2.3 （2.7.6.6）	参考

表 2.7.2.5-1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の要約（2/2）

試験番号	目的	試験システム	試験成績	資料番号（参照先）	資料区分
S47893 （実施国：スペイン）	肝臓代謝 CYP 阻害	肝ミクロソーム	ルパタジンの血漿タンパク結合率（平均値）は、63.71%であった。ルパタジンによる CYP2C8 の阻害機構は、競合阻害と考えられ、総ルパタジン濃度から算出した推定 K_i は 2.53 μM、タンパク結合を考慮した非結合 K_i は 0.92 μM であった。また、ルパタジンによる CYP2C19 の阻害機構は、非競合阻害モデルが最適と考えられ、総ルパタジン濃度から算出した推定 K_i は 1.73 μM、タンパク結合を考慮した非結合 K_i は 0.63 μM であった。EMA ガイドライン及び FDA ガイダンスに従って、R を算出した結果、CYP2C8 及び CYP2C19 についても、ルパタジンによる阻害はほとんどないと考えられた。	5.3.2.2.4 （2.7.6.7）	参考
S47915 （実施国：スペイン）	肝臓代謝 CYP 阻害	肝ミクロソーム	ルパタジンの高濃度（10 μM、CYP3A4 については 1～10 μM）で CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導が認められたが、*in vivo* ではルパタジンのヒトにおける治療血漿中濃度（0.01 μM 未満）では肝臓において CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導する可能性は低いと考えられた。また、ルパタジン経口投与により腸内 CYP3A4 が誘導されると考えられた。	5.3.2.2.5 （2.7.6.8）	参考
S47904 （実施国：スペイン）	UGT 阻害	UGT1A1 及び UGT2B7 スーパーソームタンパク	ルパタジンとミクロソームタンパク結合率（平均値）は、UGT1A1 で 45.8%、UGT2B7 で 64.1%であった。この結果を考慮すると、非結合 Ki は、UGT1A1 で 6.4 μM、UGT2B7 で 14.3 μM と推定された。R 値は、薬物相互作用ガイドライン（EMA 及び FDA）ガイドランで示されている値を大きく下回っており、*in vivo* において、ルパタジンによる UGT1A1 及び UGT2B7 阻害のリスクはほとんどないものと考えられた。	5.3.2.2.6 （2.7.6.9）	参考
[redacted]-02-[redacted]20[redacted] （実施国：ハンガリー）	OATP1B1 及び OATP1B3 との相互作用	HEK293	本試験のルパタジン濃度範囲（0.02、0.07、0.2、0.6、1.8、5.5 及び 16.5 μM）において、ルパタジンが OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害する傾向が認められたが、本試験での濃度範囲は、ルパタジン 10 mg 投与後の最高血漿中濃度より高かった。	5.3.2.2.7 （2.7.6.10）	参考
S47882 （実施国：スペイン）	MDR1 及び BCRP との相互作用	MDR1 又は BCRP 小胞	*in vivo* でのルパタジンによる BCRP 阻害のリスクは、肝臓及び腸管いずれの輸送においてもほとんどないものと考えられた。一方、MDR1 阻害は、肝臓ではほとんどないものと考えられたが、腸管における影響を完全に否定することは困難と考えられた。	5.3.2.2.8 （2.7.6.11）	参考

2.7.2.5.2　臨床薬理試験の要約

表 2.7.2.5-2　薬物動態試験の要約

試験番号（実施国）	目的	デザイン	投与法（経口）	例数（男性／女性） 対象 平均年齢（範囲）	薬物動態パラメーター[平均値（標準偏差）]					資料番号（参照先）	資料区分
					C_{max}（ng/mL）	t_{max}（h）	$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	C_{min}*（ng/mL）	$t_{1/2}$（h）		
DC05/RUP/I[redacted] （イギリス）	薬物動態	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	10 mg 初回	27（16/11） 健康成人 （海外在住日本人） 28（21～34）	RU:4.62（1.51） BCP:2.02（0.70） BCP-OH:1.15（0.19）	RU:0.91（0.50） BCP:2.08（1.33） BCP-OH:4.86（1.07）	RU:15.39（6.45） BCP:29.56（9.96） BCP-OH:26.66（5.70）	—	RU:4.76（2.07） BCP:NA BCP-OH:NA	5.3.3.1.1 （2.7.6.12）	参考
			10 mg 定常状態		RU:5.02（2.08） BCP:2.61（0.57） BCP-OH:2.10（0.32）	RU:1.00（0.37） BCP:2.52（1.31） BCP-OH:5.71（1.38）	$AUC_{0-\tau}$ RU:18.57（6.26） BCP:32.67（10.36） BCP-OH:35.85（4.00）	RU:0.12（0.09） BCP:0.77（0.24） BCP-OH:1.06（0.10）	RU:6.56（2.35） BCP:20.65（3.76） BCP-OH:35.91（6.55）		
			20 mg 初回		RU:6.88（3.64） BCP:2.95（0.67） BCP-OH:1.97（0.38）	RU:1.05（0.34） BCP:2.00（1.12） BCP-OH:4.57（1.39）	RU:27.82（14.21） BCP:49.52（11.00） BCP-OH:42.90（8.75）	—	RU:7.09（2.00） BCP:NA BCP-OH:NA		
			20 mg 定常状態		RU:10.65（5.91） BCP:5.04（1.36） BCP-OH:3.10（0.59）	RU:0.89（0.31） BCP:1.74（0.96） BCP-OH:3.79（1.35）	$AUC_{0-\tau}$ RU:35.63（15.58） BCP:57.83（16.96） BCP-OH:50.61（11.47）	RU:0.27（0.11） BCP:1.29（0.47） BCP-OH:1.36（0.37）	RU:10.57（4.73） BCP:24.79（4.68） BCP-OH:36.01（6.24）		
			40 mg 初回		RU:18.13（9.91） BCP:9.91（9.91） BCP-OH:3.98（1.06）	RU:0.89（0.33） BCP:1.22（0.39） BCP-OH:4.30（2.06）	RU:60.25（21.53） BCP:117.07（35.37） BCP-OH:92.68（26.11）	—	RU:7.94（1.29） BCP:NA BCP-OH:NA		
			40 mg 定常状態		RU:18.23（10.83） BCP:11.65（3.57） BCP-OH:6.76（1.73）	RU:1.19（0.49） BCP:2.07（1.24） BCP-OH:3.86（1.46）	$AUC_{0-\tau}$ RU:75.48（35.20） BCP:132.33（34.53） BCP-OH:112.96（30.14）	RU:0.61（0.21） BCP:2.96（0.93） BCP-OH:3.19（0.90）	RU:12.77（2.12） BCP:24.48（3.60） BCP-OH:32.97（2.95）		

試験番号（実施国）	目的	デザイン	投与法（経口）	例数（男性／女性）対象 平均年齢（範囲）	薬物動態パラメーター[平均値（標準偏差）]					資料番号（参照先）	資料区分
					C_{max}（ng/mL）	t_{max}（h）	$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	C_{min}*（ng/mL）	$t_{1/2}$（h）		
UR/FC[redacted]/I-02（スペイン）	相対的バイオアベイラビィリティ	無作為化、非盲検、クロスオーバー	10 mg 単回	12（7/5）健康成人 25（20～37）	RU:2.23（1.40） BCP:1.33（0.52） BCP-OH:0.69（0.29）	RU:0.79（0.28） BCP:2.59（1.49） BCP-OH:5.00（1.04）	RU:5.51（2.40） BCP:20.49（7.61） BCP-OH:19.83（6.35）	—	RU:4.33（2.73） BCP:21.87（4.29） BCP-OH:34.74（19.79）	5.3.1.2.1（2.7.6.1）	参考
IC012RUP/1[redacted]（スペイン）	臨床推奨用量及びそれを超える用量での薬物動態	無作為化、単盲検、プロセボ及び陽性対照、並行群間	10 mg 初回	168（85/83）健康成人 NA（18～44）	RU: 4.03 BCP:1.81 BCP-OH: 0.96	中央値 RU: 1.00 BCP: 3.00 BCP-OH: 3.50	RU: 12.36 BCP: 21.48 BCP-OH: 15.15	—	RU:6.07 BCP: 9.29 BCP-OH: 10.41	5.3.5.4.1（2.7.6.53）	評価
			10 mg 定常状態		RU: 4.49 BCP: 2.46 BCP-OH: 1.58	中央値 RU: 1.00 BCP: 3.00 BCP-OH: 4.00	RU: 16.51 BCP: 42.76 BCP-OH: 55.13	RU:0.13 BCP: 0.54 BCP-OH: 0.48	RU:9.16 BCP: 21.52 BCP-OH: 41.33		
			100 mg 初回		RU: 68.4 BCP: 23.1 BCP-OH: 7.5	中央値 RU: 1.00 BCP: 1.50 BCP-OH: 3.00	RU: 238.20 BCP: 261.42 BCP-OH:131.68	—	RU: 9.94 BCP: 10.97 BCP-OH: 14.08		
			100 mg 定常状態		RU: 81.08 BCP: 35.5 BCP-OH: 12.3	中央値 RU: 1.00 BCP: 3.00 BCP-OH: 3.50	RU: 352.58 BCP: 617.86 BCP-OH:445.35	RU:2.36 BCP:6.96 BCP-OH: 3.85	RU: 13.76 BCP: 21.42 BCP-OH: 38.76		
RD 477/209[redacted]（イギリス）	薬物動態	無作為化、二重盲検、クロスオーバー	10 mg 単回	8（8/0）健康成人 30（19~37）	RU: 2.3（0.8） BCP: 1.6（0.7）	RU: 0.9（0.2） BCP: 1.8（1.2）	RU: 8.7（3.1） BCP: 25.8（7.5）	—	RU: 4.6（2.8） BCP: 13.6（7.4）	5.3.3.1.2（2.7.6.13）	参考
			20 mg 単回		RU: 5.8（1.3） BCP: 3.3（1.3）	RU: 0.9（0.4） BCP: 1.4（0.4）	RU: 22.2（3.8） BCP: 60.9（20.7）	—	RU: 6.0（3.1） BCP: 27.9（9.5）		
			40 mg 単回		RU: 14.7（4.2） BCP: 6.5（1.4）	RU: 0.8（0.3） BCP: 1.6（0.3）	RU: 54.0（12.4） BCP: 138.4（40.8）	—	RU: 12.9（6.3） BCP: 29.8（5.9）		

試験番号（実施国）	目的	デザイン	投与法（経口）	例数（男性／女性）対象 平均年齢（範囲）	薬物動態パラメーター[平均値（標準偏差）]					資料番号（参照先）	資料区分
					C_{max}（ng/mL）	t_{max}（h）	$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	C_{min}*（ng/mL）	$t_{1/2}$（h）		
RD 477/209[redacted]（イギリス）	薬物動態	無作為化二重盲検プラセボ対照、用量漸増	20 mg 反復（7日間）	15（15/0）健康成人 32（19~44）	初回 RU: 5.51（2.20） BCP: 2.23（0.31）	初回 RU: 1.33（0.89） BCP: 2.75（2.01）	AUC0-24 初回 RU: 22.49（9.44） BCP: 26.14（4.19）	—	—	5.3.3.1.3（2.7.6.14）	参考
					7日後 RU: 7.41（4.32） BCP: 3.02（0.61）	7日後 RU: 1.00（0.00） BCP: 2.17（2.04）	7日後 RU: 31.81（15.39） BCP: 79.22（23.89）	7日後 RU: 0.21（0.13） BCP: 0.98（0.48）	7日後 RU: 9.40（4.52） BCP: 30.64（14.07）		
			40 mg 反復（7日間）		初回 RU: 14.39（5.31） BCP: 4.58（1.44）	初回 RU: 1.25（0.45） BCP: 2.00（1.35）	AUC0-24 初回 RU: 62.37（24.48） BCP: 52.20（17.92）	—	—		
					7日後 RU: 26.65（14.88） BCP: 7.06（2.08）	7日後 RU: 1.08（0.29） BCP: 1.50（1.45）	7日後 RU: 126.36（64.95） BCP: 159.40（91.17）	7日後 RU: 0.68（0.31） BCP: 1.98（1.14）	7日後 RU: 12.12（6.24） BCP: 22.92（8.83）		
URC 023/993407（イギリス）	吸収、代謝、排泄及び薬物動態パラメーター（マスバランス試験）	非盲検	^{14}C ルパタジン 40 mg 単回	6（6/0）健康成人 NA（55～68）	RU 23.30（14.0） BCP: 6.71（2.66） BCP-OH: 2.92（0.68）	RU: 0.75 BCP: 1.50 BCP-OH: 5.00	$AUC_{0-\tau}$ RU:100.7（52.9） BCP: 81.0（43.8） BCP-OH: 61.2（29.3）	—	RU: 13.1 BCP: 20.8 BCP-OH: 34.3	5.3.3.1.4（2.7.6.15）	参考
RD 477/20680（イギリス）	薬物動態	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー、用量漸増	40 mg 単回	19（19/0）健康成人 31（20~44）	RU:16.63（9.32） BCP: 5.35（2.25）	RU:1.33（0.52） BCP: 1.67（0.52）	RU:74.41（45.69） BCP: 71.47（24.58）	—	RU:10.2（6.2） BCP: 17.6（8.2）	5.3.4.1.1（2.7.6.24）	参考
			80 mg 単回		RU:38.03（20.18） BCP: 12.93（5.63）	RU:1.50（0.55） BCP: 2.00（1.10）	RU:188.79（96.78） BCP: 195.09（69.91）	—	RU:14.3（3.9） BCP: 24.0（5.0）		

Cmin*：マルチドーズ試験、RU：ルパタジン、NA：該当なし

RD 477/209[redacted]、RD 477/209[redacted] 及び RD 477/20680 試験：ルパタジンフマル酸塩としての投与量

表 2.7.2.5-3　内因性要因を検討した試験の要約

試験番号（実施国）	目的	デザイン	投与法（経口）	例数（男性／女性）対象 平均年齢（範囲）		薬物動態パラメーター[平均値（標準偏差）]					資料番号（参照先）	資料区分
						C_{max}（ng/mL）	t_{max}（h）	$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	C_{min}（ng/mL）	$t_{1/2}$（h）		
UR/FC[redacted]/I-01（フランス）	高齢者（65歳以上）及び若年者での薬物動態	非盲検	10 mg 反復（7日間）	24（12/12）健康成人	高齢者 67（64～72）	初回 RU:2.52（0.99） BCP: 1.51（0.34） BCP-OH: 0.90（0.29）	初回 RU:1.00（0.00） BCP: 2.67（2.06） BCP-OH: 5.83（1.59）	初回 RU: 10.72（3.49） [AUC_{0-24}] BCP: 16.47（3.67） BCP-OH: 12.50（4.10）	—	初回 RU:6.24（3.32） BCP: - BCP-OH:-	5.3.3.3.1（2.7.6.16）	参考
						7日後 RU:3.24（1.03） BCP: 2.34（1.01） BCP-OH: 1.44（0.47）	7日後 RU:1.08（0.29） BCP: 2.83（1.90） BCP-OH: 5.33（1.78）	7日後 RU: 17.84（10.17） BCP: 68.41（46.73） BCP-OH: 64.69（22.58）	7日後 RU:0.18（0.09） BCP: 0.66（0.39） BCP-OH: 0.62（0.22）	7日後 RU: 8.71（6.23） BCP: 33.28（12.58） BCP-OH: 41.34（8.11）		
					若年者 25（18～35）	初回 RU:1.54（0.72） BCP: 1.43（0.47） BCP-OH: 0.77（0.20）	初回 RU:1.17（0.39） BCP: 2.24（1.80） BCP-OH: 5.83（1.80）	初回 RU: 8.11（3.62） [AUC_{0-24}] BCP: 15.86（6.11） BCP-OH: 11.21（3.50）	—	初回 RU: 4.04（1.57） BCP: - BCP-OH:-		
						7日後 RU:1.99（1.17） BCP: 1.91（0.85） BCP-OH: 1.28（0.46）	7日後 RU:1.00（0.00） BCP: 3.42（2.57） BCP-OH: 6.51（2.56）	7日後 RU: 9.67（5.50） BCP: 42.44（20.88） BCP-OH: 53.35（26.72）	7日後 RU:BLQ BCP: 0.50（0.26） BCP-OH: 0.53（0.29）	7日後 RU:5.85（1.89） BCP: 21.56（3.48） BCP-OH: 35..30（5.65）		

RU：（ルパタジン）

表 2.7.2.5-4 外因性要因を検討した試験の要約

試験番号（実施国）	目的	デザイン	例数（男性／女性）対象 平均年齢（範囲）	投与方法		投与期間	薬物動態パラメーター [平均値（標準偏差）]	空腹時／非空腹時の比の 90%信頼区間		資料番号（参照先）	資料区分
				ルパタジン経口	条件			C_{max}	$AUC_{0-\tau}$		
UR/FC[redacted]/I-02（フランス）	空腹時又は非空腹時の薬物動態	無作為化、非盲検、クロスオーバー	25（12/13） 健康成人 NA（18～38）	20 mg 単回	非空腹時	1 日	C_{max}（ng/mL） RU: 4.30（2.57） BCP: 3.20（1.23） BCP-OH: 31.28（10.66） $AUC_{0-\tau}$（ng·h/mL） RU: 20.43（10.49） BCP: 47.72（22.56） BCP-OH: 808.48（251.34）	RU: 0.73-1.27 BCP: 0.74-1.08 BCP-OH：0.75-1.14	RU: 1.00-1.72 BCP: 0.75-1.24 BCP-OH: 0.82-1.15	5.3.3.4.1（2.7.6.17）	参考

RU = ルパタジン

表 2.7.2.5-5　相互作用を検討した試験の要約

試験番号（実施国）	目的	デザイン	例数（男性／女性）対象 平均年齢（範囲）	投与方法		投与期間	薬物動態パラメーター［平均値（標準偏差）］	比の平均（信頼区間）[a]		資料番号（参照先）	資料区分
				ルパタジン経口	条件			C_{max}	AUC		
IC03RUP/I[redacted]（スペイン）	グレープフルーツジュースとの相互作用	無作為化、非盲検、クロスオーバー	24（12/12）健康成人 25（19～40）	10 mg 単回	投与前の 2 日間及び投与日、1 日 3 回 240 mL のグレープフルーツジュース摂取	1 日	C_{max}（ng/mL） RU: 7.38（2.09） BCP: 1.53（0.68） BCP-OH: 0.62（0.12） $AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL） RU: 35.13（11.42） BCP: 26.49（12.62） BCP-OH: 21.14（6.78）	RU: 2.82（2.40-3.32） BCP: 0.99（0.91-1.09） BCP-OH: 0.91（0.85-0.97）	RU: 3.85（3.36-4.41） BCP: 0.92（0.86-0.98） BCP-OH: 0.93（0.85-1.01）	5.3.3.4.2（2.7.6.18）	参考
UR/FC[redacted]/I-04（フランス）	エリスロマイシンとの相互作用	無作為化、非盲検、クロスオーバー	28（15/13）健康成人 26（18~36）	20 mg 反復（7 日間）	エチルコハク酸エリスロマイシン錠剤 500 mg 1 日 3 回 7 日間投与	7 日	C_{max}（ng/mL） RU: 24.44（8.57） BCP: 7.48（2.00） BCP-OH : 40.07（8.98） AUC_{0-24}（ng·h/mL） RU: 110.52（42.24） BCP: 69.34（28.07） BCP-OH: 740.38（188.92）	RU: 2.3（1.87-2.94） BCP: 1.3（1.15-1.52） BCP-OH: 1.0（0.89-1.14）	RU: 2.9（2.42-3.63） BCP: 1.1（0.84-1.17） BCP-OH:1.0（0.95-1.20）	5.3.3.4.3（2.7.6.19）	参考
IC08RUP/1[redacted]（スペイン）	アジスロマイシンとの相互作用	無作為化、非盲検、クロスオーバー	24（15/9）健康成人 26（18～39）	10 mg 反復（6 日間）	アジスロマイシンカプセル剤 Day 2 に 500 mg を 1 日 1 回、及び Day 3～6 に 250 mg を 1 日 1 回投与	6 日	C_{max}（ng/mL） RU: 4.10 BCP: 2.97 BCP-OH: 1.38 $AUC_{0-\tau}$（ng·h/mL） RU: 11.65 BCP: 39.13 BCP-OH: 20.83	RU: 1.11（0.91-1.36） BCP: 1.09（1.00-1.20） BCP-OH: 1.09（1.03-1.15）	RU: 1.03（0.91-1.17） BCP: 1.03（0.96-1.10） BCP-OH: 1.04（1.00-1.08）	5.3.3.4.4（2.7.6.20）	参考

試験番号（実施国）	目的	デザイン	例数（男性／女性）対象 平均年齢（範囲）	投与方法		投与期間	薬物動態パラメーター［平均値（標準偏差）］	比の平均（信頼区間）[a]		資料番号（参照先）	資料区分
				ルパタジン経口	条件			C_{max}	AUC		
UR/FC[redacted]/I-03（フランス）	ケトコナゾールとの相互作用	無作為化、非盲検、クロスオーバー	31（15/16）健康成人 26（18～39）	20 mg 反復（7 日間）	ケトコナゾール錠剤 200 mg 1 日 1 回 7 日間投与	7 日	C_{max}（ng/mL） RU: 52.98（29.60） BCP: 2.69（1.33） BCP-OH: 23.42（10.94） AUC_{0-24}（ng·h/mL） RU: 269.68（146.57） BCP: 41.30（23.01） BCP-OH: 407.29（177.58）	RU: 8.2（6.46-10.57） BCP: 0.52（0.44-0.62） BCP-OH: 0.5（0.40-0.55）	RU: 10.87（8.78-13.88） BCP: 0.7（0.50-0.72） BCP-OH: 0.6（0.42-0.56）	5.3.3.4.5（2.7.6.21）	参考
IC09RUP/1[redacted]（スペイン）	フルオキセチンとの相互作用	無作為化、非盲検、クロスオーバー	24（14/10）健康成人 27（20～40）	10 mg 反復（4 日間）	フルオキセチンカプセル剤 20mg を 1 日 3 回（Day 1） 60 mg を 1 日 1 回（Day 2-8） 8 日間投与	8 日	C_{max}（ng/mL） RU: 5.75 BCP: 3.84 BCP-OH: 2.08 $AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL） RU: 23.35 BCP: 53.40 BCP-OH: 63.82	RU: 1.28（1.08-1.52） BCP: 1.42（1.28-1.58） BCP-OH:1.26（1.18-1.35）	RU: 1.20（1.06-1.36） BCP: 1.12（1.03-1.23） BCP-OH:1.16（1.10-1.23）	5.3.3.4.6（2.7.6.22）	参考

RU = ルパタジン、a：相互作用物質（条件）非存在下での基質又は薬剤の値に対する、相互作用物質（条件）併用下での値の比

表 2.7.2.5-6　相互作用を検討した試験の要約

試験番号（実施国）	目的	デザイン	例数（男性／女性）対象 平均年齢（範囲）	投与方法		投与期間	薬物動態パラメーター [平均値（標準偏差）]	試験成績	資料番号	資料区分
				ルパタジン 経口	条件					
DC01/RUP/I[redacted]（スペイン）	ミダゾラムとの相互作用	非盲検、クロスオーバー	18（9/9） 健康成人 26（20-38）	10 mg 反復（5 日間）	ミダゾラム錠剤 7.5 mg を 1 日 1 回（Day 1 及び Day12）	1 日	—	主要評価項目 ミダゾラムの $AUC_{0\text{-}16}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の 3 期（ルパタジン併用）／1 期比（単独）は、それぞれ 136.2（90%信頼区間：123.45～150.22）及び 136.9（90%信頼区間：124.58～150.46）であった。。C_{max} の 3 期／1 期比は 119.9（90%信頼区間：99.24～144.94）であった。	5.3.3.4.7 （2.7.6.23）	参考
UR/FC[redacted]/I-01（スペイン）	アルコールの中枢作用に及ぼす影響	無作為化、二重盲検、実薬及びプラセボ対照、クロスオーバー	18（9/9） 健康成人 24（NA）	10、20 mg 単回	アルコール 0.8 g/kg	1 日	[10 mg 投与] C_{max}（ng/mL） RU: 2.69（1.74） BCP: 2.76（0.96） BCP-OH: 22.72（10.80） $AUC_{0\text{-}\infty}$（ng·h/mL） RU: 9.36（4.39） BCP: 39.73（15.25） BCP-OH : 508.37 (191.59) [20 mg 投与] C_{max}（ng/mL） RU: 6.93（5.22） BCP: 5.51（1.26） BCP-OH: 42.14（15.37） $AUC_{0\text{-}\infty}$（ng·h/mL） RU: 22.28（13.22） BCP: 85.97（28.59） BCP-OH: 1061.99（324.90）	アルコール 0.8 g/kg とルパタジンとの併用において、明らかな抗ヒスタミン作用の増強が認められた。ルパタジン 10 及び 20 mg は丘疹及び発赤をプラセボと比較して有意に抑制した。 また、ヒドロキシジン、セチリジン及びルパタジン 20 mg とアルコールの併用により、アルコール単独摂取と比較し、有意な認知機能及び精神運動機能の抑制が認められた。	5.3.4.1.4 （2.7.6.27）	参考

RU = ルパタジン

2.7.2.5.3 薬力学試験の要約

表 2.7.2.5-7 薬力学試験の要約

試験番号 （実施国）	デザイン	投与量 投与経路 （経口） 投与方法	目的	例数（男性／女性） 対象 平均年齢（範囲）	試験成績	資料番号 （参照先）	資料区分
RD 477/209[redacted] （イギリス）	無作為化、二重盲検、クロスオーバー	10、20、40 mg 単回	ヒスタミン誘発性発赤抑制効果	8（8/0） 健康成人 30（19~37）	重要な発赤抑制効果はルパタジンの全ての用量で認められた。発赤抑制率及び継続時間は用量増加に伴い上昇した。	5.3.3.1.2 （2.7.6.13）	参考
RD 477/209[redacted] （イギリス）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増	20、40 mg 反復（7 日間）	ヒスタミン誘発性発赤抑制効果	15（15/0） 健康成人 32（19~44）	発赤抑制率は初回投与後速やかに上昇し、定常状態に達した。反復投与後、発赤抑制率の最大値はルパタジンいずれの投与量でも 90%以上であった。	5.3.3.1.3 （2.7.6.14）	参考
RD 477/20680 （イギリス）	無作為化、二重盲検 プラセボ対照、用量漸増、クロスオーバー	2、5、10、20、40、80 mg 単回	用量漸増時の忍容性 ヒスタミン及び PAF 誘発性発赤抑制効果	19（19/0） 健康成人 31（20~44）	主な有害事象は、2、5、10 及び 20 mg 投与後では頭痛及び背部痛であり、40 及び 80 mg 投与後では疲労であった。ルパタジンの全投与量において、PAF 及びヒスタミン誘発性発赤の最大抑制（平均値）は、プラセボより大きかった。発赤抑制率及び持続時間は用量増加に伴い上昇又は延長した。	5.3.4.1.1 （2.7.6.24）	参考
RD 477/21289 （イギリス）	非盲検、用量漸増	40、80 mg 単回	PAF 誘発性血小板活性化抑制効果	4（4/0） 健康成人 26（20~30）	40 及び 80 mg 投与後 2～6 時間に有意な PAF 誘発性血小板活性化抑制が示された。	5.3.4.1.2 （2.7.6.25）	参考
UR/FC[redacted]/I-01 （スペイン）	無作為化、二重盲検 実薬及びプラセボ対照、クロスオーバー	10、20、40、80 mg 単回	中枢及び末梢神経抑制作用並びにヒスタミン誘発性発赤抑制効果	18（9/9） 健康成人 26（20~38）	ルパタジン 10 及び 20 mg は十分な治療効果を有し、中枢作用に関してもプラセボとの明らかな差はなく、持続的な抗ヒスタミン作用が見られた。	5.3.4.1.3 （2.7.6.26）	参考
IC014RUP/1[redacted] （スペイン）	無作為化、二重盲検、プラセボ及び陽性対照 クロスオーバー	10 mg 反復（7 日間）	中枢神経抑制作用への影響	16（9/7） 健康成人 26（18~38）	精神運動機能評価及び自覚的評価共に、定常状態のルパタジン血漿中濃度におけるベンゾジアゼピン系薬剤の中枢神経抑制作用の増強は認められなかった。ロラゼパムのみの単回投与後に認められた作用の程度及び持続期間は、ルパタジンを 1 日 1 回 10 mg で反復投与後にロラゼパムを投与した際に認められた作用と同等であった。プラセボとルパタジン 10 mg でも同様の結果であった。全ての治療において、忍容性は良好であった。	5.3.5.4.5 （2.7.6.57）	参考

試験番号 （実施国）	デザイン	投与量 投与経路 （経口） 投与方法	目的	例数（男性／女性） 対象 平均年齢（範囲）	試験成績	資料番号 （参照先）	資料区分
UR/FC[redacted]/I-01 （スペイン）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー	10、20 mg 単回	アルコール摂取時の中枢作用に及ぼす効果 ヒスタミンによる丘疹及び発赤抑制作用 薬物動態パラメーター	18（9/9） 健康成人 24（21~28）	ヒドロキシジン、セチリジン及びルパタジン 20 mg とアルコールの併用により、アルコール単独摂取と比較し、有意な精神運動機能の抑制が認められた。一方、ルパタジン 10 mg とアルコールの併用では、有意な精神運動機能の抑制は認められなかった。	5.3.4.1.4 （2.7.6.27）	参考
DM02RUP/IV[redacted] （オランダ）	無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、クロスオーバー	10 mg 単回	運転能力への影響	20（10/10） 健康成人 27（22～34）	ルパタジンは 10 mg 投与時に運転能力への影響はなく、良好な忍容性を示した。	5.3.5.4.4 （2.7.6.56）	参考
IC[redacted]RUP/II-02 （オーストリア）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー	10 mg 反復（8 日間）	アレルゲン曝露装置における花粉曝露によるアレルギー性鼻炎症状に対する効果	45（5/40） アレルギー性鼻炎患者 25（18~45）	アレルゲン誘導性の SAR 患者における鼻症状、非鼻症状、鼻分泌物、総不快感は、ルパタジンではプラセボと比較して有意な改善が認められた。ルパタジンの作用は速やかに発現し、プラセボとの比較において VCC 内曝露の 15 分時点から TNSS を有意に低下させた（p = 0.001）。鼻気流（anterior rhinomanometry で測定）の変化量は、プラセボと比較していずれの評価時点（2 及び 6 時間）においても有意差はなかったものの、ルパタジン投与により鼻閉は有意に軽減した。治験薬投与における忍容性は良好であった。	5.3.5.1.9ar （2.7.6.36）	参考
UR/FC[redacted]/IB-02 （スペイン）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー	10、20、40 mg 単回	アレルゲン経鼻負荷試験によるルパタジンの有効性	20（12/8） アレルギー性鼻炎患者 24（NA）	主要評価項目の総症状スコアにおいて、ルパタジンフマル酸塩 40 mg とプラセボ及びルパタジンフマル酸塩 40 mg と 20 mg との間に有意差が認められた。この結果から、ルパタジンフマル酸塩の高用量（40 mg）投与は、プラセボと比較して経鼻負荷試験の症候性反応をより抑制することが示された。	5.3.5.1.10ar （2.7.6.37）	参考

試験番号 （実施国）	デザイン	投与量 投与経路 （経口） 投与方法	目的	例数（男性／女性） 対象 平均年齢（範囲）	試験成績	資料番号 （参照先）	資料区分
DC03/RUP/I[redacted] （スペイン）	無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、クロスオーバー	20 mg 反復（5 日間）	PAF 経鼻投与に対する阻害作用	20（9/11） アレルギー性鼻炎患者及び健康成人 30（NA）	ルパタジン投与群及びレボセチリジン投与群において、PAF チャレンジ後 60～240 分にかけて鼻症状を減少させる傾向が見られた。また、ルパタジンは PAF チャレンジ後 60 分の鼻閉を抑制した。アレルギー性鼻炎患者においては、プラセボに対してルパタジンが有意に合計鼻症状（AUC 評価）を減少させたが、レボセチリジンでは合計鼻症状スコアの有意な減少は認められなかった。PAF チャレンジ後の鼻腔容積の減少については、健康被験者及びアレルギー性鼻炎患者の両対象被験者で、プラセボと実薬群との間に有意差はなかった。	5.3.5.1.11ar （2.7.6.38）	参考
IC012RUP/1[redacted] （スペイン）	無作為化、単盲検、プラセボ及び陽性対照、並行群間	10、100 mg 反復（5 日間）	QT/QTc 間隔への影響	168（85/83） 健康成人 NA（18～44）	ルパタジン 10 又は 100 mg/day を投与したとき QTc 間隔の延長は認められなかった。	5.3.5.4.1 （2.7.6.53）	評価
DC05/RUP/I[redacted] （イギリス）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	10、20、40 mg 反復（5 日間）	認知機能への影響	27（16/11） 健康成人 （海外在住日本人） 28（21～34）	ルパタジンの全ての投与量において初回投与後及び反復投与後の認知機能パラメーターに差は認められなかった。臨床推奨用量であるルパタジン 10 mg 投与において、認知機能への影響はないことが示唆された。	5.3.3.1.1 （2.7.6.12）	参考

RD 477/209[redacted]、RD 477/209[redacted]、RD 477/20680、RD 477/21289、UR/FC[redacted]/I-01 及び UR/FC[redacted]/IB-02 試験：ルパタジンフマル酸塩としての投与量

目次

2.7.3 臨床的有効性の概要：アレルギー性鼻炎（AR） 6
2.7.3.1 背景及び概観：AR 6
2.7.3.1.1 試験方法と設定根拠 7
2.7.3.1.1.1 SAR 患者を対象とした二重盲検比較試験（試験番号 TK-041-0101、2.7.6.28、評価資料） 7
2.7.3.1.1.2 PAR 患者を対象とした長期投与試験（試験番号 TK-041-0102、2.7.6.50、評価資料） 12
2.7.3.1.1.3 SAR 患者及び PAR 患者を対象とした海外臨床試験 17
2.7.3.2 個々の試験結果の要約：AR 18
2.7.3.2.1 SAR 18
2.7.3.2.1.1 SAR 患者を対象とした二重盲検比較試験（試験番号 TK-041-0101、2.7.6.28、国内試験、評価資料） 20
2.7.3.2.1.2 SAR 患者を対象としたルパタジンフマル酸塩の用量反応試験（試験番号 RD 477/21212、2.7.6.29、海外試験、参考資料） 22
2.7.3.2.1.3 SAR 患者を対象としたルパタジンの用量反応試験（試験番号 RD 477/22115、2.7.6.30、海外試験、参考資料） 23
2.7.3.2.1.4 SAR 患者にルパタジンを 4 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較試験（試験番号 IC05RUP/4[redacted]、2.7.6.31、海外試験、参考資料） 23
2.7.3.2.1.5 SAR 患者にルパタジン 10 mg を投与したときの有効性及び安全性を検討する、エバスチン 10 mg 及びプラセボ対照、多施設共同、二重盲検、並行群間比較試験（試験番号 UR/FC[redacted]/III-01、2.7.6.32、海外試験、参考資料） 23
2.7.3.2.1.6 SAR 患者にルパタジン 10 mg、20 mg 及びセチリジン 10 mg を投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、二重盲検、並行群間比較試験（試験番号 UR/FC[redacted]/III-03、2.7.6.33、海外試験、参考資料） 24
2.7.3.2.1.7 SAR 患者にルパタジン 10 mg、20 mg 及びロラタジン 10 mg を投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、二重盲検、並行群間比較試験（試験番号 UR/FC[redacted]/III-04、2.7.6.34、海外試験、参考資料） 24
2.7.3.2.1.8 SAR 患者にルパタジン 10 mg、20 mg 及びロラタジン 10 mg を投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、二重盲検、並行群間比較試験（南アフリカ）（試験番号 UR/FC[redacted]/III-04、2.7.6.35、海外試験、参考資料） 25

2.7.3.2.1.9 AR（花粉）患者に新規抗ヒスタミン薬及びプラセボを投与したときのアレルゲン曝露装置における鼻閉及び鼻汁に対する効果を評価した比較試験（試験番号 IC04RUP/II/[redacted]、2.7.6.36、海外試験、参考資料） 25
2.7.3.2.1.10 アレルゲン経鼻負荷試験によるルパタジンフマル酸塩の有効性を評価した試験（試験番号 UR/FC[redacted]/IB-02、2.7.6.37、海外試験、参考資料） 26
2.7.3.2.1.11 ルパタジン投与後の PAF 経鼻投与の効果に対する阻害試験（試験番号 DC03/RUP/I[redacted]、2.7.6.38、海外試験、参考資料） 26
2.7.3.2.2 PAR 26
2.7.3.2.2.1 PAR 患者を対象とした長期投与試験（試験番号 TK-041-0102、2.7.6.50、国内試験、評価資料） 27
2.7.3.2.2.2 韓国人 PAR 患者を対象とした、ルパタジン 4 週間投与による有効性及び安全性を評価する多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ及び実薬対照試験：第 III 相試験（試験番号 AGR_P3、2.7.6.44、海外試験、参考資料） 29
2.7.3.2.2.3 PAR 患者を対象としたルパタジンフマル酸塩の用量反応試験（試験番号 RD 477/21416、2.7.6.39、海外試験、参考資料） 30
2.7.3.2.2.4 PAR 患者にルパタジン 10 mg を 12 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、二重盲検、無作為化、セチリジン 10 mg 及びプラセボ対照比較試験（試験番号 IC06RUP/3/[redacted]、2.7.6.40、海外試験、参考資料） 30
2.7.3.2.2.5 PAR 患者にルパタジン 10 mg、20 mg、ロラタジン 10 mg 及びプラセボを投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、二重盲検、並行群間比較試験（試験番号 UR/FC[redacted]/III-01、2.7.6.41、海外試験、参考資料） 31
2.7.3.2.2.6 PAR 患者にルパタジン 10 mg、エバスチン 10 mg 及びプラセボを投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、二重盲検、並行群間比較試験（試験番号 UR/FC[redacted]/III-02、2.7.6.42、海外試験、参考資料） 31
2.7.3.2.2.7 PAR 患者にルパタジン 10 mg 及び 20 mg、セチリジン 10 mg 及びプラセボを投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、二重盲検、並行群間比較試験（試験番号 UR/FC[redacted]/III-03、2.7.6.43、海外試験、参考資料） 32
2.7.3.2.2.8 中等度から重度の PAR 患者にルパタジン 10 mg を投与したときの長期安全性及び忍容性を評価する、1 箇月間の二重盲検期に継続した 6 箇月間（最大 12 箇月）の非盲検継続投与試験（試験番号 IC01RUP/IV/[redacted]、2.7.6.54、海外試験、参考資料） 32
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析：AR 33

2.7.3.3.1 SAR 33
2.7.3.3.1.1 SAR 患者を対象とした国内及び海外臨床試験の選択基準／除外基準の比較 33
2.7.3.3.1.2 日本人及び外国人における SAR に対する有効性の比較 37
2.7.3.3.1.3 日本人におけるルパタジン 10 mg と 20 mg の有効性の比較（試験番号 TK-041-0101） 39
2.7.3.3.1.4 部分集団解析 （治療期 2 週目の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量） 41
2.7.3.3.1.5 SAR 患者を対象とした海外臨床試験と国内臨床試験（試験番号 TK-041-0101）の有効性の比較 44
2.7.3.3.1.6 日本人及び外国人におけるルパタジン 10 mg 及び 20 mg の有効性のまとめ 49
2.7.3.3.1.7 類薬との比較 49
2.7.3.3.2 PAR 50
2.7.3.3.2.1 日本人及び外国人における PAR に対する有効性の比較 50
2.7.3.3.2.2 日本人長期投与試験におけるルパタジン 10 mg と 20 mg の有効性の考察（試験番号 TK-041-0102） 52
2.7.3.3.2.3 類薬との比較 59
2.7.3.3.3 海外有効性の併合データ 60
2.7.3.3.4 部分集団における結果の比較：AR 64
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析：AR 64
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 65
2.7.3.6 付録：AR 65

用語及び略語一覧

略語	定義	定義（日本語）
ANCOVA	Analysis of Covariance	共分散分析
AR	Allergic Rhinitis	アレルギー性鼻炎
CSS	Investigator Symptom Score	治験責任医師による症状スコア
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DSS	Daily Symptom Score	毎日の症状スコア
DSSmax	Maximum Daily Symptom Score	毎日の最大症状スコア
DSSmean	Mean Daily Symptom Score	毎日の平均症状スコア
DSSS	Most Severe Symptom Score on each day	毎日の最重症症状スコア
DTSS	Daily Total Symptom Score	毎日の合計症状スコア
DTSSmax	Maximum Daily Total Symptom Score	毎日の最大合計症状スコア
DTSSmean	Mean Daily Total Symptom Score	毎日の平均合計症状スコア
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
IgE	Immunoglobulin E	免疫グロブリン E
ITT	Intention-to-treat	-
JRQLQ	Japan rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire	日本鼻炎結膜炎 QOL 質問票
MTSS	Mean Total Symptoms Score	毎日の平均合計症状スコア MPS と MNW スコアの和、膨疹スコアとそう痒スコアの和
PAF	Platelet-Activating Factor	血小板活性化因子
PAR	Perennial Allergic Rhinitis	通年性アレルギー性鼻炎
Pdmax0	Percentage of days with a severity symptom score = 0	最重症症状スコアが 0 の日数の割合
Pdmax1	Percentage of days with a severity symptom score = 1	最重症症状スコアが 1 以下の日数の割合
PP	Per Protocol	治験実施計画書に適合した対象集団
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団

略語	定義	定義（日本語）
QOL	Quality of Life	生活の質
QTc	Corrected interval QT, interval time between Q and T wave in the heart's electrical cycle	補正 QT 間隔。心臓の電気周期における Q 波から T 波までの時間
RQLQ	Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire	鼻炎結膜炎 QOL 質問票
SAR	Seasonal Allergic Rhinitis	季節性アレルギー性鼻炎
SF-36	MOS Short-Form 36-Item Health Survey	健康状態調査票
T4SS	Total nasal symptom score	鼻症状スコア（鼻閉、鼻汁、くしゃみ、鼻そう痒感）
T5SS	Total nasal symptom score	鼻症状スコア（鼻閉、鼻汁、くしゃみ、鼻そう痒感）及び眼のかゆみ
TCSS	Total Clinical Score of a Symptom	合計臨床症状スコア
TSS	Total Symptom Score	合計症状スコア
TSSmax	Maximum Total Symptom Score	最大合計症状スコア
VAS	Visual Analogic Scale	視覚的アナログ尺度
VCC	Vienna Challenge Chamber	ウィーン抗原曝露装置

2.7.3 臨床的有効性の概要：アレルギー性鼻炎（AR）

2.7.3.1 背景及び概観：AR

ルパタジンは、選択的ヒスタミン H_1 受容体拮抗作用を有するピペリジニル骨格と PAF の受容体への拮抗作用を有するルチジニル骨格を併せ持つ、第二世代抗ヒスタミン薬である。これまでに欧州を中心とした 80 箇国以上（2016 年 6 月末時点）で、AR 及び蕁麻疹の効能・効果が承認されている。

本邦における AR を対象疾患とした本剤の開発計画は、花粉等の季節により要因が増減する SAR と、ダニやハウスダストが主因とされる PAR を対象に、海外での実薬等を対照とした検証的試験等の結果に基づき検討した。本剤の外国人と日本人における薬物動態を比較した結果、外国人と日本人の薬物動態プロファイルは類似しており、海外臨床試験成績において、本適応症に対する用量設定に関する知見が豊富に存在していることから、日本人を対象とした用量設定試験は実施しなかった。

本剤の日本人と外国人の薬物動態の類似性及び類薬の国内外の承認用量もおおむね類似していることを踏まえ、本邦における AR に対する本剤の開発に当たっては、ルパタジンの用量を 10 mg 及び 20 mg（フマル酸塩として 12.8 mg 及び 25.6 mg。以下特段の記載のない限り、含量はルパタジン遊離塩基を示す）に設定した上で、SAR 患者を対象とした検証的試験を 1 試験（2.7.6.28）実施し、有効性及び安全性を検討した。一方、PAR 患者に対しては、本剤が長期にわたり投与される可能性があることから、投与開始時の用量を 10 mg と設定し、2 週後以降において増量基準に合致した場合に 20 mg への増量を可とした上で、最長 52 週間の安全性の確認を主目的とした非盲検長期投与試験を 1 試験（2.7.6.50）実施した。なお、海外臨床試験成績において、12～17 歳の患者と成人の有効性及び安全性に大きな乖離はないと考えられること、海外承認用量は 12～17 歳の患者についても成人と同一であり、現時点において安全性上の特段の問題は示唆されていないことから、国内臨床試験では、12～17 歳の患者を組み入れ、成人と同一の用法・用量を設定し、12～17 歳の患者の有効性及び安全性についても検討した。

以上の通り、本剤の AR に対する有効性評価に関しては、本邦において実施した SAR 患者を対象とした二重盲検比較試験（2.7.6.28）及び PAR 患者を対象とした長期投与試験（2.7.6.50）を評価資料とした（表 2.7.3.2-1 及び表 2.7.3.2-3 参照）。さらに、SAR 患者を対象とした海外臨床試験（2.7.6.29、2.7.6.30、2.7.6.31、2.7.6.32、2.7.6.33、2.7.6.34 及び 2.7.6.35）及びアレルゲン誘発試験（2.7.6.36、2.7.6.37 及び 2.7.6.38）、並びに PAR 患者を対象とした臨床試験（2.7.6.39、2.7.6.40、2.7.6.41、2.7.6.42、2.7.6.43、2.7.6.44 及び 2.7.6.54）を参考資料として有効性を検討した。

2.7.3.1.1　試験方法と設定根拠

2.7.3.1.1.1　SAR 患者を対象とした二重盲検比較試験（試験番号 TK-041-0101、2.7.6.28、評価資料）

TK-041-0101 試験の試験方法と設定根拠を表 2.7.3.1-1 に示す。

表 2.7.3.1-1　TK-041-0101 試験の概要（1/5）

試験番号	TK-041-0101
治験の標題	季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした二重盲検比較試験
治験の種類	第 III 相試験
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間
治験薬	ルパタジン：1 錠中にルパタジン 10 mg（フマル酸塩として 12.8 mg）を含有する錠剤 プラセボ：ルパタジンを含まないルパタジンと同一の添加物を含有する錠剤（プラセボ錠）
投与群	1. ルパタジン 10 mg 群 2. ルパタジン 20 mg 群 3. プラセボ群 ＜設定根拠＞ 海外における AR に対するルパタジンの臨床用量は 12 歳以上で 10 mg/day である。日本人と外国人の薬物動態の類似性より、日本人患者における至適用量と考えられる 10 mg/day を、また、実臨床上は症状等に応じて増量される可能性もあることから、海外の臨床試験において 10 mg/day と同様の有効性、安全性が確認されている 2 倍量の 20 mg/day を設定し、対照としてプラセボを置いた。
治験期間	導入期：7 日間 治療期：14 日間 ＜設定根拠＞ 鼻アレルギー診療ガイドライン[1)]において、第二世代抗ヒスタミン薬は、PAR での臨床試験で、十分な効果を得るのに 2 週間程度を要するとされていること、類薬の SAR を対象とした国内治験においても 2 週間の投与期間で実施していること、及びプラセボを投与される被験者への倫理的配慮から、治療期を 2 週間と設定した。
投与方法	導入期：治験薬（プラセボ）2 錠を 1 日 1 回朝食前に 1 週間経口投与した。 治療期：無作為に割付けられた治験薬 2 錠（ルパタジンを 2 錠、プラセボを 2 錠もしくはルパタジン及びプラセボ各 1 錠ずつ）を 1 日 1 回朝食前に 2 週間経口投与した。
選択基準	・ 同意取得時に 12 歳以上 65 歳未満の外来患者（性別は不問） ・ 少なくとも過去 2 年間にわたってスギ花粉飛散時期に典型的な AR の症状が認められた者 ・ スギ花粉に対する特異的 IgE 抗体定量検査結果（CAP-RAST、アラスタット 3 g 等）が陽性（クラス 2 以上）である者 ・ 治療期開始日前 3 日間において、4 鼻症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感）をすべて有し、総鼻症状スコア（各鼻症状スコアの合計）が 1 日平均 6 点（合計 18 点）以上である者 ・ 患者日誌を適切かつ正確に記入できる者 ・ 本人から文書による同意を得た者。未成年の場合は、代諾者からの文書による同意を得るとともに本人からも同意（assent）を得た者

表 2.7.3.1-1　TK-041-0101 試験の概要（2/5）

除外基準	· 効果判定の妨げとなる程度の鼻疾患（鼻茸、鼻中隔弯曲症、肥厚性鼻炎等）、感染性疾患（上気道炎、副鼻腔炎、感染性鼻炎、感染性眼疾患等）を合併している者 · 非アレルギー性鼻炎（血管運動性、感染性、薬剤誘発性等）を有する、又は既往がある者 · 同意取得前 1 年以内に、鼻症状の治療のためにレーザー治療等による凝固法や切除手術を受けた者 · コントロールされていない軽症及び中等症の気管支喘息患者（注射・内服・吸入のステロイド製剤を使用しなければならない状態の患者）、又は重症な気管支喘息の患者 · 本剤を含む抗ヒスタミン薬又は治験薬の成分に対し過敏症の既往のある者 · 以下の薬剤・療法等について、規定された期間、服薬／使用を避けることができない者 <u>導入期開始から治療期終了まで：</u> 向精神薬（精神安定剤、抗精神病薬、不眠症治療薬、抗うつ剤）、ネブライザー、点眼剤、眼洗浄、鼻洗浄、CYP3A4 阻害作用のある薬剤（ケトコナゾール等のアゾール系抗真菌薬、エリスロマイシン等のマクロライド系抗生物質等）、CYP3A4 誘導作用のある薬剤（リファンピシン、フェニトイン等）、グレープフルーツジュース、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）を含有する食品等 <u>導入期 1 週間前から治療期終了まで：</u> 抗ヒスタミン薬（ただし、眼及び鼻腔内以外への塗布及び H_2 ブロッカーの使用は可能）、ロイコトリエン受容体拮抗薬、抗トロンボキサン A_2 薬、ケミカルメディエーター遊離抑制薬、Th_2 サイトカイン阻害薬、ステロイド外用剤（ただし、局所使用の場合のみ眼及び鼻腔内以外への塗布は可能）、血管収縮薬（点眼・点鼻）、副交感神経遮断薬（抗コリン薬）、生物学的製剤（ヒスタミン加人免疫グロブリン等）、免疫抑制剤及びこれらの薬剤と類似の薬理作用を有する薬剤（例えば抗ヒスタミン・抗アレルギー作用が期待される漢方薬等） <u>導入期 3 週間前から治療期終了まで：</u> ステロイド製剤（内服・注射・吸入） · 減感作療法を施行中の者又はスクリーニング実施前 3 年以内に施行歴を有する者 · 重度[a]な肝胆道系障害を有する者 · 重度[a]な腎及び尿路障害を有する者 · その他の重度[a]な合併症を有する者 · 授乳中、妊娠中又は妊娠している可能性のある者並びに本人又はそのパートナーが妊娠を希望している者 · 他の治験薬の投与を受けている者、又はスクリーニング実施前 3 箇月以内に他の治験薬の投与を受けた者 · その他、治験責任／分担医師が本治験の対象として不適格であると判断した者 a：CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版における Grade 3 以上に相当する。

表 2.7.3.1-1　TK-041-0101 試験の概要（3/5）

有効性評価項目	導入期及び治療期を通じて、被験者が毎日の鼻症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感）、眼症状（眼のかゆみ、流涙）及び日常生活の支障度について、症状の程度を予め定めたスコア（表 2.7.3.1-2、表 2.7.3.1-3 及び表 2.7.3.1-4）から選択し、患者日誌に記載した。 主要評価項目： 総鼻症状スコア（くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感スコアの合計）について、治療期 2 週目（治療期 8～13 日後の 6 日間の平均）のベースライン（治療期開始日前 3 日間の平均）からの変化量 副次評価項目： ・ 総鼻症状スコアについて、治療期 3 日間（治療期 1～3 日後の平均）、治療期 1 週間（治療期 1～7 日後の平均）、治療期 2 週間（治療期 1～13 日後の平均）、最終評価時点（最終評価日、最終評価日の 1 日前、最終評価日の 2 日前の日付で評価された 3 日間の平均）のベースラインからの変化量 ・ 総眼症状スコア（眼のかゆみ、流涙スコアの合計）について、治療期 2 週目、治療期 3 日間、1 週間、2 週間、最終評価時点のベースラインからの変化量 ・ 総合症状スコア（総鼻症状及び総眼症状スコアの合計）について、治療期 2 週目、治療期 3 日間、1 週間、2 週間、最終評価時点のベースラインからの変化量 ・ 各症状スコア（くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感、眼のかゆみ、流涙）について、治療期 2 週目、治療期 3 日間、1 週間、2 週間、最終評価時点のベースラインからの変化量 ・ 日常生活の支障度スコアについて、治療期 2 週目、治療期 3 日間、1 週間、2 週間、最終評価時点のベースラインからの変化量 ・ 総鼻症状スコア、総眼症状スコア、総合症状スコア及び各症状スコアについて治療期 2 週間の経時推移 ・ 各鼻腔所見（下鼻甲介粘膜の腫脹、下鼻甲介粘膜の色調、水様性分泌量、鼻汁の性状）のスコアについて、治療期開始日と 2 週後又は中止時を比較 ・ 治療期 2 週後又は中止時に治験薬の効果について、患者の全般的印象を以下の 6 段階で評価 1. 大変良くなった、2. 良くなった、3. 少し良くなった、 4. 変わらない、5. 悪くなった、6. 判定不能 ・ 治療期 2 週後又は中止時に治療期開始日と AR の症状及び鼻腔所見を比較し、治験薬の効果について、医師の全般的印象を以下の 6 段階で評価 1. 大変良くなった、2. 良くなった、3. 少し良くなった、 4. 変わらない、5. 悪くなった、6. 判定不能 ・ 治療期開始日及び治療期 2 週後又は中止時の JRQLQ（鼻アレルギー診療ガイドライン 2013[1)]）を比較
主な統計解析	＜解析対象集団＞ 有効性の解析は FAS を主たる解析対象集団とした。主要評価項目においては、FAS の結果の頑健性を評価するために、PPS を対象として同様の解析を実施した。

表 2.7.3.1-1　TK-041-0101 試験の概要（4/5）

主な統計解析（続き）	＜有効性評価項目＞ 主要評価項目： 治療期 2 週目の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量について、ベースラインを共変量、投与群（3 群）及び年齢区分（12～17 歳/18～64 歳）を因子として、ANCOVA モデルを用いて、各群の最小二乗平均と 95%両側信頼区間を算出する。また、10 mg 群及び 20 mg 群のプラセボ群との差の最小二乗平均と 95%信頼区間を算出する。さらに、最小二乗平均の群間差に基づいた 10 mg 群及び 20 mg 群のプラセボ群に対する優越性を評価した。有意水準は片側 2.5%とした。 多重性の考慮として、10 mg 群とプラセボ群、20 mg 群とプラセボ群の順に検定を行う閉手順を用いた。 副次評価項目： · 総鼻症状スコア、総眼症状スコア、総合症状スコア、各症状スコア、日常生活の支障度スコアについて、以下のとおり解析した。 （1） 治療期 2 週目（総鼻症状スコアは治療期 2 週目を除いた各評価時期）のベースラインからの変化量について、ベースラインを共変量、投与群（3 群）及び年齢区分（12～17 歳/18～64 歳）を因子として、ANCOVA モデルを用いて、各群の最小二乗平均と 95%信頼区間を算出した。また、10 mg 群及び 20 mg 群のプラセボ群との差の最小二乗平均と 95%信頼区間を算出した。さらに、最小二乗平均の群間差に基づいた 10 mg 群及び 20 mg 群のプラセボ群に対する優越性の検定を行った。 （2） 各評価時期（ベースライン、治療期 3 日間、治療期 1 週間、治療期 2 週間、治療期 2 週目、最終評価時点）における値及びそのベースラインからの変化量について、投与群ごとに要約統計量を算出した。 （3） 投与群ごとに日ごとの評価値の平均±標準偏差の推移図を作成した。 · 各評価時期（治療期開始日、治療期 2 週後又は中止時）における各鼻腔所見スコアについて、投与群ごとに集計した。治療期 2 週後又は中止時における各鼻腔所見スコアについて、10 mg 群とプラセボ群、20 mg 群とプラセボ群の群間比較を 2 標本 Wilcoxon 検定により行った。 · 治療期 2 週後又は中止時における患者の全般的印象及び医師の全般的印象について、投与群ごとに集計した。また、10 mg 群とプラセボ群、20 mg 群とプラセボ群の群間比較を 2 標本 Wilcoxon 検定により行った。「判定不能」については、集計では含め（割合算出の分母に含める）、検定では欠測値として取り扱うこととした。 · JRQLQ（QOL）について、以下のとおり解析した。 （1） 各評価時期（治療期開始日、治療期 2 週後又は中止時）における JRQLQ の各質問項目について、投与群ごとに集計した。 （2） 各評価時期（治療期開始日、治療期 2 週後又は中止時）における JRQLQ 総合計スコア及びその治療期開始日からの変化量について、投与群ごとに要約統計量を算出した。 （3） 治療期 2 週後又は中止時の JRQLQ の総合計スコアの治療期開始日からの変化量について、治療期開始日の JRQLQ 総合計スコアを共変量、投与群（3 群）及び年齢区分（12～17 歳/18～64 歳）を因子として、ANCOVA モデルを用いて、各群の最小二乗平均と 95%信頼区間を算出した。また、10 mg 群及び 20 mg 群のプラセボ群との差の最小二乗平均と 95%信頼区間を算出した。さらに、最小二乗平均の群間差に基づいた 10 mg 群及び 20 mg 群のプラセボ群に対する優越性の検定を行った。

表 2.7.3.1-1　TK-041-0101 試験の概要（5/5）

目標症例数	目標：900 例（1 群 300 例） ただし、12 歳以上 18 歳未満の患者を少なくとも合計 90 例（1 群 30 例）含めることとした。 ＜設定根拠＞ 海外第 III 相試験（2.7.6.32）の結果をもとに、本治験におけるプラセボ群の変化量を-3.9、10 mg 群の変化量を-4.5、共通の標準偏差を 2.6 とし、有意水準 2.5%（片側）、検出力 80%で症例数を見積もったところ、1 群あたり 295 例であった。 小児（12 歳以上 18 歳未満）の症例数は、「国際共同治験に関する基本的な考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付薬食審査発第 0928010 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）6.（2）方法 2 を参考にし、小児と成人が同様の傾向を示す確率が 80%以上となるように症例数として 1 群あたり全体の 10%である 30 例以上とした。よって、目標症例数 900 例（1 群 300 例）の 10%、少なくとも 90 例（1 群 30 例）を含めた。
試験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
資料番号	5.3.5.1.1ar

表 2.7.3.1-2　鼻症状スコア

スコア	4	3	2	1	0
種類／程度	++++	+++	++	+	-
くしゃみ発作（1 日の平均発作回数）	21 回以上	20～11 回	10～6 回	5～1 回	+未満
鼻汁（1 日の平均擤鼻回数）	21 回以上	20～11 回	10～6 回	5～1 回	+未満
鼻閉	1 日中完全につまっている	鼻閉が非常に強く、口呼吸が 1 日のうち、かなりの時間あり	鼻閉が強く、口呼吸が 1 日のうち、ときどきあり	口呼吸は全くないが鼻閉あり	+未満
鼻内そう痒感	1 日中鼻がむずむずし、鼻をこすったり、鼻をかむ	鼻がむずむずし、たびたび鼻をこすったり、鼻をかむ	鼻がむずむずし、ときに鼻をこすったり、鼻をかみたくなる［(+++) と (+) の中間］	鼻がむずむずするが、あまり気にならない	なし

（鼻アレルギー診療ガイドライン 2013[1)]一部改変）

表 2.7.3.1-3　眼症状スコア

スコア	4	3	2	1	0
程度／種類	++++	+++	++	+	-
眼のかゆみ	+++以上	たびたび眼をこする	ときに眼をこする	眼をこするほどではない	なし
流涙	+++以上	たびたび涙をふく	ときに涙をふく	涙をふくほどではない	なし

（アレルギー性鼻炎の新しい重症度分類-スコア化の試み-奥田稔著[2)]）

表 2.7.3.1-4 日常生活の支障度

スコア	4	3	2	1	0
種類／程度	++++	+++	++	+	-
日常生活の支障度 [a]	全くできない	手につかないほど苦しい	(+++) と (+) の中間	あまり差し支えない	+未満

a：日常生活の支障度：仕事、勉学、家事、睡眠、外出等への支障

（鼻アレルギー診療ガイドライン 2013[1)]一部改変）

表 2.7.3.1-5 鼻腔所見の程度分類

スコア	3	2	1	0
種類／程度	+++	++	+	-
下鼻甲介粘膜の腫脹	中鼻甲介みえず	(+++) と (+) の中間	中鼻甲介中央までみえる	なし
下鼻甲介粘膜の色調 [a]	蒼白	赤	薄赤	正常
水様性分泌量	充満	(+++) と (+) の中間	付着程度	なし
鼻汁の性状 [a]	水様性	粘性	膿性	なし

a：程度ではなく質の変化

（鼻アレルギー診療ガイドライン 2013[1)]）

2.7.3.1.1.2 PAR 患者を対象とした長期投与試験（試験番号 TK-041-0102、2.7.6.50、評価資料）

TK-041-0102 試験の試験方法と設定根拠を表 2.7.3.1-6 に示す。

表 2.7.3.1-6　TK-041-0102 試験の概要（1/4）

試験番号	TK-041-0102
治験の標題	通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした長期投与試験
治験の種類	第 III 相試験
試験デザイン	非盲検
対象	次の疾患を有する者：PAR 年齢：12 歳以上 65 歳未満（同意取得時）
治験薬	ルパタジン：1 錠中にルパタジン 10 mg（フマル酸塩として 12.8 mg）を含有する錠剤 プラセボ：ルパタジンを含まないルパタジンと同一の添加物を含有する錠剤（プラセボ）
治験期間	導入期：7 日間 治療期：最短 12 週間、最長 52 週間 ＜設定根拠＞ 治療期間は、PAR 患者では本剤が長期にわたり投与される可能性があることから、最短 12 週間と設定し、12 週投与後も継続投与が必要な被験者については最長 52 週間まで投与継続を可能とすることとした。なお、PAR は、原因抗原への曝露状態が季節の影響を受けにくいことから、1 年を通して症状が持続する可能性があるものの、一定期間寛解状態にある場合等においては必ずしも 12 週を超えた投与は必要ではないと考えることから、終了基準を設定した。
投与方法	導入期：1 日 1 回朝食前にプラセボ（プラセボ 1 錠）を 1 週間経口投与した。 治療期 2 週後まで：1 日 1 回朝食前に 10 mg（ルパタジン 1 錠）を経口投与した。 治療期 2 週後以降：1 日 1 回可能な限り朝食前（朝食前以外の投与も可能）に経口投与した。増量基準を満たし、かつ治験責任／分担医師が適切と判断した場合 1 日 1 回 20 mg（ルパタジン 2 錠）への増量を可能とした。最短 12 週間、12 週投与後も継続投与が必要な被験者については最長 52 週間まで投与継続を可能とした。 <u>20 mg への増量基準</u> 治療期開始日前 3 日間の平均をベースライン値とし、治療期 2 週後以降において、判断時点前 6 日間の総鼻症状スコアの平均がベースライン値より 1 点以上改善していない場合には、治験責任／分担医師の判断により 1 日 1 回 2 錠（20 mg）への増量を可能とした。 なお、20 mg に増量後の 10 mg への減量は治験責任／分担医師の判断によるものとしたが、再度 20 mg に増量する場合には、1 週間以上 10 mg を投与した後に上記の増量基準を満たす場合において、増量を可能とした。
選択基準	· 同意取得時に 12 歳以上 65 歳未満の外来患者（性別は不問） · 過去に典型的な PAR 症状を示したことがあり、治療期開始日以降 12 週間以上にわたり症状の継続が予想される者 · PAR の抗原に対する特異的 IgE 抗体定量検査結果（CAP-RAST）が陽性[a]である者 · 治療期開始日前 3 日間において、4 鼻症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感）をすべて有し、総鼻症状スコア（各症状スコアの合計）が 1 日平均 6 点（合計 18 点）以上である者 · 患者日誌を適切かつ正確に記入できる者 · 本人から文書による同意を得た患者。未成年の場合は、代諾者から文書による同意を得るとともに、本人からも同意（assent）を得た者 a：クラス 2 以上を陽性とした。

表 2.7.3.1-6　TK-041-0102 試験の概要（2/4）

除外基準	· 効果判定の妨げとなる程度の鼻疾患（鼻茸、鼻中隔弯曲症、肥厚性鼻炎等）、感染性疾患（上気道炎、副鼻腔炎、感染性鼻炎、感染性眼疾患等）を合併している者 · 非アレルギー性鼻炎（血管運動性、感染性、薬剤誘発性等）を有するまたは既往がある者 · 花粉を重複抗原としてもち、治療期開始日以降 12 週間以内にその花粉の飛散による影響を受けると予想される者 · 同意取得前 1 年以内に、鼻症状の治療のためにレーザー治療等による凝固法や切除手術を受けた患者 · コントロールされていない軽症及び中等症の気管支喘息患者（注射・内服・吸入のステロイド製剤を使用しなければならない状態の患者）、又は重症な気管支喘息の患者 · 本剤を含む抗ヒスタミン薬又は治験薬の成分に対し過敏症の既往のある者 · 以下の薬剤・療法等について、規定された期間、服薬／使用を避けることができない者 導入期開始から治療期終了まで： 向精神薬（精神安定剤、抗精神病薬、不眠症治療薬、抗うつ剤）、ネブライザー（鼻を洗浄するためのスプレーの使用も禁止する）、点眼剤（抗生物質及び人工涙液は除く）、眼洗浄、鼻洗浄 導入期 1 週間前から治療期 2 週後まで： 感冒薬、インフルエンザワクチン 導入期 1 週間前から治療期終了まで： 抗ヒスタミン薬[a]（眼及び鼻腔内以外への塗布及び H_2 ブロッカーの使用は可能）、ロイコトリエン受容体拮抗薬[a]、抗トロンボキサン A_2 薬[a]、ケミカルメディエーター遊離抑制薬[a]、Th_2 サイトカイン阻害薬[a]、ステロイド外用剤（ただし、局所使用の場合のみ眼及び鼻腔内以外への塗布は可能）、血管収縮薬[a]（点眼・点鼻）、副交感神経遮断薬（抗コリン薬）[a]、生物学的製剤（ヒスタミン加人免疫グロブリン等）[b]、免疫抑制剤及びこれらの薬剤と類似の薬理作用を有する薬剤（抗ヒスタミン・抗アレルギー作用が期待される漢方薬等[a]） a：配合成分として感冒薬に含まれる場合は、感冒薬と同様の扱いとした b：インフルエンザワクチンを除く 導入期 3 週間前から治療期終了まで： ステロイド製剤（内服・注射・吸入・坐剤等の全身性の製剤） · 導入期開始時に、減感作療法を開始して 6 箇月未満の者または、6 箇月以上前から減感作療法を継続して実施されており、かつ、症状が安定していない者 · 重度[c]な肝胆道系障害を有する者 · 重度[c]な腎及び尿路障害を有する者 · その他の重度[c]な合併症を有する者 · 授乳中、妊娠中又は妊娠している可能性のある者並びに本人又はそのパートナーが妊娠を希望している者 · 他の治験薬の投与を受けている者、又はスクリーニング実施前 3 箇月以内に他の治験薬の投与を受けた者 · その他、治験責任／分担医師が本治験の対象として不適格であると判断した者 c：CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版における Grade 3 以上に相当する。

表 2.7.3.1-6　TK-041-0102 試験の概要（3/4）

有効性評価項目	導入期及び治療期を通じて、被験者が毎日の鼻症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感）、眼症状（眼のかゆみ、流涙）及び日常生活の支障度について、症状の程度を予め定めたスコア（表 2.7.3.1-2、表 2.7.3.1-3 及び表 2.7.3.1-4）から選択し、患者日誌に記載した。 主要評価項目： 総鼻症状スコア（くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感スコアの合計）について、治療期 2 週目（治療期 2 週後前 7 日間の平均又は治療期 2 週後前に中止した症例の中止日前 7 日間の平均）のベースライン（治療期開始日前 3 日間の平均）からの変化量 副次評価項目： ・ 総鼻症状スコアについて、治療期 1 週間（治療期開始日翌日から 7 日間の平均）、治療期 2 週間（治療期開始日翌日から治療期 2 週後前日までの平均又は治療期 2 週後より前に中止した症例の中止日までの平均）、治療期 4 週後～52 週後の各評価時期［治療期 4 週後（治療期 2 週後当日から治療期 4 週後前日までの 2 週間の平均又は治療期 4 週後前に中止した症例の治療期 2 週後から中止日までの平均）、治療期 6 週後～治療期 52 週後（治療期 4 週後の定義に準じて各評価時期前 2 週間の平均。なお、治療期 12 週後以降の評価時期においては、中止を中止／終了と読み替える）］のベースラインからの変化量 ・ 総眼症状スコア（眼のかゆみ、流涙スコアの合計）について、治療期 2 週目、治療期 1 週間、治療期 2 週間及び治療期 4 週後～52 週後の各評価時期のベースラインからの変化量 ・ 総合症状スコア（総鼻症状及び総眼症状スコアの合計）について、治療期 2 週目、治療期 1 週間、治療期 2 週間及び治療期 4 週後～52 週後の各評価時期のベースラインからの変化量 ・ 各症状スコア（くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感、眼のかゆみ、流涙）について、治療期 2 週目、治療期 1 週間、治療期 2 週間及び治療期 4 週後～52 週後の各評価時期のベースラインからの変化量 ・ 日常生活の支障度スコアについて、治療期 2 週目、治療期 1 週間、治療期 2 週間、治療期 4 週後～52 週後の各評価時期のベースラインからの変化量 ・ 総鼻症状スコア、総眼症状スコア、総合症状スコア、日常生活の支障度スコア及び各症状スコアについて治療期 52 週間の経時推移 ・ 各鼻腔所見（下鼻甲介粘膜の腫脹、下鼻甲介粘膜の色調、水様性分泌量、鼻汁の性状）のスコアについて、治療期開始日と各評価時期（治療期 2 週後、治療期 4 週後～治療期 52 週後及び最終評価時）を比較 ・ 治療期 2 週後、治療期 12 週後、治療期 52 週後及び最終評価時に治験薬の効果について、患者の全般的印象を以下の 6 段階で評価 1. 大変良くなった、2. 良くなった、3. 少し良くなった、 4. 変わらない、5. 悪くなった、6. 判定不能 ・ 治療期 2 週後、治療期 12 週後、治療期 52 週後及び最終評価時に治療期開始日と AR の症状及び鼻腔所見を比較し、治験薬の効果について、医師の全般的印象を以下の 6 段階で評価 1. 大変良くなった、2. 良くなった、3. 少し良くなった、 4. 変わらない、5. 悪くなった、6. 判定不能 ・ 治療期開始日、治療期 2 週後、治療期 12 週後、治療期 52 週後及び最終評価時の JRQLQ を比較

表 2.7.3.1-6　TK-041-0102 試験の概要（4/4）

主な統計解析	＜解析対象集団＞ 有効性の解析は、FAS を解析対象集団とした。 ＜有効性評価項目＞ 主要評価項目： 総鼻症状スコアの治療期 2 週目のベースラインからの変化量について、要約統計量及び 95%信頼区間を算出した。また、ベースラインからの変化量について対応のある t 検定を実施した。 副次評価項目： ・ 総鼻症状スコアの治療期 2 週目を除く各評価時期におけるベースラインからの変化量について、要約統計量を算出した。また、治療期 4 週後、治療期 12 週後、治療期 26 週後及び治療期 52 週後のベースラインからの変化量について 95%信頼区間の算出及び対応のある t 検定を実施した。 ・ 総眼症状スコア、総合症状スコア、各症状スコア及び日常生活の支障度スコアの各評価時期におけるベースラインからの変化量について、要約統計量を算出した。 ・ 総鼻症状スコア、総眼症状スコア、総合症状スコア、各症状スコア及び日常生活の支障度スコアについて、治療期 52 週間の評価時期ごとの平均 ± 標準偏差の推移図を作成した。 ・ 各鼻腔所見スコアの各評価時期について各スコアの例数及び割合を算出した。 ・ 患者の全般的印象及び医師の全般的印象の各評価時期について各スコアの例数及び割合を算出した。 ・ JRQLQ（QOL）の各質問項目の各評価時期についてスコアの例数及び割合を算出した。 ・ JRQLQ（QOL）の総合計スコアの各質問項目の各評価時期について各スコアの例数、割合及び治療期開始日からの変化量を算出した。
目標症例数	72 例 ただし、12 歳以上 18 歳未満の患者を少なくとも 7 例含めることとした。 ＜設定根拠＞ 類薬の PAR の長期投与試験を参考に、60 例程度を必要症例数とした。60 例において副作用が 1 例以上観察される確率は、発現率 5%の副作用で 95.4%、発現率 1%で 45.3%である。目標症例数は、12 週投与時点における 20%程度の脱落率を加味し、72 例と設定した。 小児の症例数は SAR を対象とした第 III 相試験（2.7.6.28）と同様に 72 例の 10%である 7 例とした。
試験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
資料番号	5.3.5.2.1

2.7.3.1.1.3 SAR 患者及び PAR 患者を対象とした海外臨床試験

SAR 患者を対象とした 10 試験（2.7.6.29、2.7.6.30、2.7.6.31、2.7.6.32、2.7.6.33、2.7.6.34、2.7.6.35、2.7.6.36、2.7.6.37 及び 2.7.6.38）及び PAR 患者を対象とした 7 試験（2.7.6.39、2.7.6.40、2.7.6.41、2.7.6.42、2.7.6.43、2.7.6.44 及び 2.7.6.54）を参考データとして本臨床的有効性の概要に含めた。

2004 年 10 月に施行された欧州ガイドライン（Guidance on the Clinical development of Medicinal Products for the treatment of AIIergic Rhino-Conjunctivitis. EMEA/CHMP/EWP/2455/02）[3)]に基づき、治験薬投与期間（SAR で 4 週間、PAR で 12 週間）及び有効性の主要評価項目（TSS）の推奨事項を満たした 2 試験（2.7.6.31 及び 2.7.6.40）が実施された。

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

SAR 患者を対象とした 5 試験（2.7.6.32、2.7.6.33、2.7.6.34、2.7.6.35 及び 2.7.6.31）及び PAR 患者を対象とした 5 試験（2.7.6.41、2.7.6.42、2.7.6.43、2.7.6.40 及び 2.7.6.44）は実薬対照試験であり、実対照薬は第二世代抗ヒスタミン薬のセチリジン 10 mg、ロラタジン 10 mg、デスロラタジン 5 mg、エバスチン 10 mg 及びベポタスチンベシル酸塩 10 mg であった。

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

AR 試験の実施国は、スペイン、フランス、南アフリカ、チリ、ドイツ、イギリス、オーストリア、ポーランド、ルーマニア、チェコ、アルゼンチン及び韓国であった。

AR を適応症とした臨床開発初期において、有効性の主要評価項目は、主観的症状スコアから求めた DTSSmean 又は Pdmax1 とし、SAR 試験では鼻汁、くしゃみ、鼻内そう痒感、鼻閉、眼のかゆみ、流涙及び咽頭そう痒感、PAR 試験では鼻汁、くしゃみ、鼻内そう痒感、鼻閉及び眼のかゆみを被験者自身が日誌に記録した。SAR 試験では、被験者が毎朝（治験薬投与前）及び毎晩（就寝時）、各症状の重症度を記録し、PAR 試験では、被験者が Day 1 の夕方に初回投与後の各症状の重症度を記録した後、Day 2 から Day 28 までの間、過去 24 時間の重症度を振り返って記録した。症状の合計スコアの算出には、鼻閉等、主要なアレルギー症状／徴候を含めた。試験の評価項目は有効性の評価項目（鼻炎症状）の変化量、安全性及び忍容性とした。

欧州ガイドライン [3)]に従って実施した 2 試験（2.7.6.31 及び 2.7.6.40）では、TSS、総鼻症状スコア及び総眼症状スコアを算出した。

SAR 試験と PAR 試験の有効性は、被験者及び治験責任医師等による症状スコア判定より算出される各評価項目と患者及び医師の全般的印象とした。症状スコアは同種同効薬の臨床試験の主要評価項目として使用されており、治療効果の評価指標として適切なものである。一部の試験では、SF-36 又は RQLQ を用いた QOL 評価についても実施した。いずれの質問票も身体機能（身体的な健康問題による役割制限）、体の痛み、全体的健康観、活力、社会生活機能、感情的役割、心の健康に関する健康概念を測定する多項目尺度である。

第 II 相試験では、ルパタジン（2.5～20 mg）を投与したときのプラセボ対照、用量設定試験を 3 試験実施した。2 試験（2.7.6.29 及び 2.7.6.30）は SAR 患者、1 試験（2.7.6.39）は PAR 患者を対象とした。3 試験に被験者 821 例が登録され、このうち 214 例がプラセボ群に組み入れられた。第 II 相試験は、SAR 及び PAR 患者にルパタジンを投与したときの有効性を検討し、第 III 相試験以降の用量設定に必要なデータを得ることを目的として実施された。

第 II 相試験では、有効性の主要評価項目において、ルパタジンフマル酸塩 10 mg と 20 mg（ルパタジンとして、7.8 mg 及び 15.6 mg）の間に有意差は認められず、曝露量を最小限に抑えるという観点から、10 mg が第 III 相試験の用量として選択された。しかし、副次評価項目で良好な成績が得られたため、20 mg も第 III 相試験に加えることとした。また、有効成分の表記をルパタジンフマル酸塩からルパタジン（遊離塩基）に変更し、第 III 相試験では、ルパタジン（遊離塩基）として 10 mg 及び 20 mg で実施した。

有効成分の表記の変更に伴い、SAR 患者にルパタジン（遊離塩基）として 2.5 mg、5 mg、10 mg 及び 20 mg を投与する第 II 相ブリッジング試験（2.7.6.30）が実施された。

SAR 及び PAR に対するルパタジンの有効性を評価するための 9 試験のうち、5 試験（2.7.6.31、2.7.6.32、2.7.6.33、2.7.6.34 及び 2.7.6.35）は SAR、4 試験（2.7.6.40、2.7.6.41、2.7.6.42 及び 2.7.6.43）は PAR を対象疾患として実施された。

なお、欧州でのルパタジン承認後、韓国での承認を目的として、韓国人 PAR 患者を対象としたルパタジンの有効性を評価するための第 III 相試験（2.7.6.44）が実施された。

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

有効性データは、ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団で解析した。有効性の解析対象集団は、試験毎に規定した。

ルパタジンの海外臨床試験は、試験実施、記録保管、データ収集及び規制当局への提出について GCP 及び ICH ガイドラインに従い、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守して計画及び実施された。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約：AR

すべての有効性及び安全性試験の一覧表を 2.7.3.6 項に示す（表 2.7.3.6-1 及び表 2.7.3.6-2 参照）。

2.7.3.2.1 SAR

SAR に対する臨床試験及びアレルゲン誘発試験の概要を表 2.7.3.2-1 に示す。

表 2.7.3.2-1　SAR 試験及びアレルゲン誘発試験の概要：AR（1/2）

試験番号 （実施国）	目的	デザイン	資料番号 （参照先）	資料区分
［国内試験］				
TK-041-0101 （日本）	SAR 患者を対象に、ルパタジン 10 mg、20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 2 週間投与したときのルパタジンの有効性及び安全性について、プラセボを対照とした二重盲検無作為化並行群間比較試験により評価する。	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	5.3.5.1.1ar （2.7.6.28）	評価
［海外試験］				
RD 477/21212 （イギリス）	SAR 患者を対象に 2 用量のルパタジンフマル酸塩を投与したときの、有効性及び忍容性（安全性）をプラセボと比較し検討する。	II 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	5.3.5.1.2ar （2.7.6.29）	参考
RD 477/22115 （イギリス）	SAR 患者を対象に 4 用量のルパタジンを投与したときの、有効性及び安全性をプラセボと比較検討し、QOL を評価する。	II 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	5.3.5.1.3ar （2.7.6.30）	参考
IC05RUP/4[redacted] （フランス、ドイツ、ポーランド、ルーマニア、スペイン）	SAR 患者にルパタジンを 4 週間投与したときの有効性及び安全性を、プラセボ及びデスロラタジン 5 mg 対照、並行群間	IV 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及びデスロラタジン 5 mg 対照、並行群間	5.3.5.1.4ar （2.7.6.31）	参考
UR/FC[redacted]/III-01 （スペイン）	SAR 患者にルパタジンを投与したときの有効性及び安全性を実対照薬及びプラセボと比較して検討する。	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及エバスチン 10 mg 対照、並行群間	5.3.5.1.5ar （2.7.6.32）	参考
UR/FC[redacted]/III-03 （スペイン）	SAR 患者に 2 用量のルパタジンを投与したときの有効性及び安全性を実対照薬と比較して検討する。	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、セチリジン 10 mg 対照、並行群間	5.3.5.1.6ar （2.7.6.33）	参考
UR/FC[redacted]/III-04 （フランス）	主要目的：SAR 患者にルパタジン 10 mg、20 mg を 1 日 1 回 2 週間投与したときの有効性を実対照薬と比較検討する。 副次目的：ルパタジンの安全性及び忍容性を実対照薬と比較検討する。	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、ロラタジン 10 mg 対照、並行群間	5.3.5.1.7ar （2.7.6.34）	参考
UR/FC[redacted]/III-04 （南アフリカ）	主要目的：SAR の標準治療であるロラタジンと比較したときの 2 用量のルパタジンの有効性及び安全性を検討する。 副次目的：ルパタジンの安全性及び忍容性を実対照薬と比較検討する。	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、ロラタジン 10 mg 対照、並行群間	5.3.5.1.8ar （2.7.6.35）	参考
IC04RUP/II[redacted] （オーストリア）	アレルゲン曝露装置における草花粉曝露により誘導された症状に対するルパタジン 10 mg の有効性を検討する。	II 相、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー	5.3.5.1.9ar （2.7.6.36）	参考

表 2.7.3.2-1　SAR 試験及びアレルゲン誘発試験の概要：AR（2/2）

試験番号 （実施国）	目的	デザイン	資料番号 （参照先）	資料区分
UR/FC[redacted]/IB-02 （スペイン）	特異的アレルゲンによる経鼻負荷試験に対する反応を指標としたルパタジンフマル酸塩単回投与時の効果をプラセボと比較する。	I-B 相、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー	5.3.5.1.10ar （2.7.6.37）	参考
DC03/RUP/I[redacted] （スペイン）	PAF 誘発モデルの評価及びバリデーション PAF 誘発モデルにおけるルパタジンの有効性	I 相、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ及びレボセチリジン 10 mg 対照、クロスオーバー	5.3.5.1.11ar （2.7.6.38）	参考

2.7.3.2.1.1　SAR 患者を対象とした二重盲検比較試験（試験番号 TK-041-0101、2.7.6.28、国内試験、評価資料）

本試験は、SAR 患者にルパタジン 10 mg、20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 2 週間投与したときのルパタジンの有効性及び安全性を検討する、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。被験者 1176 例が導入期を開始し、導入期用治験薬（プラセボ）2 錠を 1 日 1 回朝食前に 1 週間経口投与した。導入期を完了し治療期に移行した 900 例が無作為化され、治療期用治験薬 2 錠（ルパタジンを 2 錠、プラセボを 2 錠若しくはルパタジン及びプラセボ各 1 錠ずつ）を 1 日 1 回朝食前に 2 週間経口投与した。主要評価項目は総鼻症状スコア（くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感スコアの合計）とした。治療期用治験薬を 1 回以上投与され、その後少なくとも 1 つ以上の有効性の評価項目のあった 900 例が FAS の対象となった。

主要評価項目である治療期 2 週目（治療期 8～13 日後の 6 日間の平均）の総鼻症状スコアのベースライン（治療期開始日前 3 日間の平均）からの変化量（最小二乗平均）を表 2.7.3.2-2 に示す。

治療期 2 週目の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群で-0.60（95%信頼区間：-0.93～-0.28）、ルパタジン 10 mg 群で-1.69（95%信頼区間：-2.02～-1.36）、ルパタジン 20 mg 群で-2.02（95%信頼区間：-2.34～-1.69）となった。また、ルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群のプラセボ群に対する優越性を検証した結果、それぞれに優越性が検証された（$p<0.001$、$p<0.001$）。PPS 及び PPS 部分採用データも含めた集団の結果も同様の結果となった。

表 2.7.3.2-2　治療期 2 週目の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量（主解析）

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

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

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

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

TK-041：ルパタジン

[5.3.5.1.1ar 表 11.4-1 を改変]

また、副次評価項目である総鼻症状スコアのベースラインからの変化量は、治療期 3 日間、治療期 1 週間、治療期 2 週間、最終評価時点の各評価時期においてルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群ともプラセボ群に対して有意差が認められた（p＜0.001、p＜0.001）。

治療期 2 週目の総眼症状スコアの変化量は、ルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群ともプラセボ群に対して有意差が認められた（p＜0.001、p＜0.001）。

治療期 2 週目の総合症状スコアの変化量は、ルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群ともプラセボ群に対して有意差が認められた（p＜0.001、p＜0.001）。

治療期 2 週目の各症状スコア（くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感、眼のかゆみ、流涙）の変化量は、いずれの症状においてもルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群ともプラセボ群に対して有意差が認められた（鼻閉のルパタジン 10 mg 群とプラセボ群間において p＝0.004、その他はいずれも p＜0.001、p＜0.001）。

治療期 2 週目の日常生活の支障度スコアの変化量は、ルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群ともプラセボ群に対して有意差が認められた（p = 0.002、p＜0.001）。

治療期 2 週後又は中止時における各鼻腔所見（下鼻甲介粘膜の腫脹、下鼻甲介粘膜の色調、水様性分泌量、鼻汁の性状）スコアについて、ルパタジン 10 mg 群とプラセボ群、ルパタジン 20 mg 群とプラセボ群の群間比較を行った結果、いずれの鼻腔所見スコアにおいても有意差はなかった。

患者の全般的印象について、プラセボ群に対しルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群共に症状が良くなったとされた評価区分［(大変良くなった)、(良くなった) 及び (少し良くなった)］に多く分布が見られた。ルパタジン 10 mg 群とプラセボ群、ルパタジン 20 mg 群とプラセボ群の群間比較を行った結果、有意差が認められた（p＜0.001、p＜0.001）。

医師の全般的印象について、プラセボ群に対しルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群共に症状が良くなったとされた評価区分［(大変良くなった)、(良くなった) 及び (少し良くなった)］に多く分布が見られた。ルパタジン 10 mg 群とプラセボ群、ルパタジン 20 mg 群とプラセボ群の群間比較を行った結果、有意差が認められた（p＜0.001、p＜0.001）。

治療期 2 週後又は中止時の JRQLQ の総合計スコアの変化量は、ルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群ともプラセボ群に対して有意差が認められた（p＜0.001、p＜0.001）。

年齢区分における解析において、小児（12～17 歳）と成人（18～64 歳）の有効性に異なる傾向は認められなかった。

2.7.3.2.1.2 SAR 患者を対象としたルパタジンフマル酸塩の用量反応試験（試験番号 RD 477/21212、2.7.6.29、海外試験、参考資料）

本試験は、SAR 患者にルパタジンフマル酸塩 10 mg 又は 20 mg を 2 週間投与したときの有効性及び忍容性を検討する、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。被験者 178 例をルパタジンフマル酸塩 10 mg、20 mg 又はプラセボのいずれかに無作為に割り付け、1 日 1 回 2 週間投与したときの各症状（鼻汁、鼻内そう痒感、鼻閉、くしゃみ、眼のかゆみ、流涙、喉頭そう痒感）の重症度を群間比較することにより有効性を評価した。主要評価項目は、DTSSmax 及び DTSSmean とした。有効性解析対象集団（PP）は、プラセボ群 50 例、ルパタジンフマル酸塩 10 mg 群 54 例及びルパタジンフマル酸塩 20 mg 群 45 例であり、合計 149 例について評価した。

DTSSmean の平均値は、ルパタジンフマル酸塩 10 mg 群ではプラセボ群と比べ 21%低下し、ルパタジンフマル酸塩 20 mg 群ではプラセボ群と比べ 38%低下した。

DTSSmax の平均値は、ルパタジンフマル酸塩 10 mg 群ではプラセボ群と比べ 18%低下し、ルパタジンフマル酸塩 20 mg 群ではプラセボ群と比べ 29%低下した。

DTSSmean 及び DTSSmax は、ルパタジンフマル酸塩 10 mg 群とプラセボ群、及びルパタジンフマル酸塩 20 mg 群とプラセボ群との間に有意差が認められた（全て p＜0.05）。ルパタジンフマル酸塩 10 mg 群とルパタジンフマル酸塩 20 mg 群との間には有意差はなかった。

2.7.3.2.1.3 SAR 患者を対象としたルパタジンの用量反応試験（試験番号 RD 477/22115、2.7.6.30、海外試験、参考資料）

本試験は、SAR 患者にルパタジン 2.5 mg、5 mg、10 mg 及び 20 mg を 2 週間投与したときの有効性及び安全性を検討する、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。被験者 395 例をルパタジン 4 用量又はプラセボのいずれかに無作為に割り付け、患者日誌に記録した各症状スコアに基づいて有効性を評価した。主要評価項目は、DTSSmean とした。有効性解析対象集団（PP）は、プラセボ群、ルパタジン 2.5 mg 群、5.0 mg 群、10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ 59 例、62 例、70 例、66 例及び 69 例であり、合計 326 例について評価した。

ルパタジン各用量群は、プラセボ群と比較して DTSSmean の改善を示し、20 mg 群では有意な改善が認められた。ルパタジン各用量群間で、有意差が認められなかったものの、用量反応関係を示す線形性が認められた。

2.7.3.2.1.4 SAR 患者にルパタジンを 4 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較試験（試験番号 IC05RUP/4[redacted]、2.7.6.31、海外試験、参考資料）

本試験は、欧州ガイドライン [3)]に基づいて実施した、4 週間、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較試験である。被験者 379 例をルパタジン 10 mg 群、デスロラタジン 5 mg 群又はプラセボ群に無作為に割り付け、SAR 患者にルパタジンを 4 週間投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較することを主要目的として実施した。主要評価項目は、24 時間の合計症状スコア（TSS）のベースラインからの変化量とした。有効性解析対象集団（ITT）は、プラセボ群 122 例、ルパタジン 10 mg 群 117 例及びデスロラタジン 5 mg 群 117 例であり、合計 356 例について評価した。

ルパタジン 10 mg 群の治験薬投与 4 週間の 24 時間の TSS は、プラセボ群と比較して有意に改善した。デスロラタジン 5 mg 群とプラセボ群との間にも有意差が認められ、ルパタジン 10 mg 群とデスロラタジン 5 mg 群との間の有意差はなかった。ベースラインからの TSS 改善率は、ルパタジン 10 mg 群で 46%、デスロラタジン 5 mg 群で 49%、プラセボ群で 37%であった。

ルパタジン 10 mg 群は、各評価時点の TSS についてもプラセボ群と比較して有意に改善したものの、デスロラタジン 5 mg 群との間の有意差はなかった。

2.7.3.2.1.5 SAR 患者にルパタジン 10 mg を投与したときの有効性及び安全性を検討する、エバスチン 10 mg 及びプラセボ対照、多施設共同、二重盲検、並行群間比較試験（試験番号 UR/FC[redacted]/III-01、2.7.6.32、海外試験、参考資料）

本試験は、SAR 患者にルパタジンを投与したときの有効性及び安全性をエバスチン及びプラセボと比較検討する、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較試験である。被験者 250 例をルパタジン 10 mg、エバスチン 10 mg 又はプラセボの 1 日 1 回 2 週間投与のいずれかに無作為に割り付けた。主要評価項目は DTSSmean とし、被験者が記録した鼻症状（くしゃみ、鼻内そう痒感、鼻汁、鼻閉）及び鼻以外の症状（眼のかゆみ、流涙、喉頭そう痒感）の重症度スコアから算出した。有効性解析対象集団（ITT）は、プラセボ群 81 例、ルパタジン 10 mg 群 79 例及びエバスチン 10 mg 群 83 例であり、合計 243 例について評価した。

投与後 2 週間の DTSSmean は、ルパタジン 0.56、エバスチン 0.72、プラセボ 0.83 であり、ルパタジン 10 mg 群は、プラセボ群と比較して 33%低く、有意差が認められた。エバスチン 10 mg 群とプラセボ群との間に有意差はなかった。ルパタジン 10 mg 群の DTSSmean はエバスチン 10 mg 群と比較して 22%低かったが、有意差はなかった。

2.7.3.2.1.6 SAR 患者にルパタジン 10 mg、20 mg 及びセチリジン 10 mg を投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、二重盲検、並行群間比較試験（試験番号 UR/FC[redacted]/III-03、2.7.6.33、海外試験、参考資料）

本試験は、SAR 患者にルパタジン 10 mg 又は 20 mg を投与したときの有効性及び安全性をセチリジンと比較検討した、多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験である。373 例の被験者をルパタジン 10 mg、ルパタジン 20 mg 又はセチリジン 10 mg の 1 日 1 回 2 週間投与のいずれかに無作為に割り付けた。主要評価項目は DTSSmean とした。有効性解析対象集団は、ITT 及び PP 解析対象集団を対象とした。ITT 解析対象集団は、ルパタジン 10 mg 群 124 例、ルパタジン 20 mg 群 121 例及びセチリジン 10 mg 群 117 例であり、合計 362 例について評価した。PP 解析対象集団は、ルパタジン 10 mg 群 95 例、ルパタジン 20 mg 群 93 例及びセチリジン 10 mg 群 86 例であり、合計 274 例について評価した。

治験薬投与 2 週間における DTSSmean は、ルパタジン 10 mg 群及びセチリジン 10 mg 群で 0.7、ルパタジン 20 mg 群で 0.8 であり、三群間に大きな違いは認められなかった（ITT 解析）。医師の全般的印象における「改善」及び「著明改善又は症状消失」の被験者の割合は、ルパタジン 10 mg 群で 87.5%、ルパタジン 20 mg 群で 86.0%、セチリジン 10 mg 群で 84.9%であった。同様に、患者の全般的印象では、ルパタジン 10 mg 群で 75.0%、ルパタジン 20 mg 群で 78.5%、セチリジン 10 mg 群で 74.7%であり、すべての群において良好な SAR 治療効果が認められた。

2.7.3.2.1.7 SAR 患者にルパタジン 10 mg、20 mg 及びロラタジン 10 mg を投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、二重盲検、並行群間比較試験（試験番号 UR/FC[redacted]/III-04、2.7.6.34、海外試験、参考資料）

本試験は、SAR 患者にルパタジン 10 mg 又は 20 mg を 1 日 1 回 2 週間投与したときの有効性及び安全性を実対照薬であるロラタジン 10 mg と比較検討する、多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験である。被験者 339 例をルパタジン 10 mg 群、ルパタジン 20 mg 群又はロラタジン 10 mg 群のいずれかに無作為に割り付けた。主要評価項目は、毎日の各鼻炎症状の重症度スコアより算出した DTSSmean とした。有効性解析対象集団は、ITT 及び PP 解析対象集団を対象とした。ITT 解析対象集団は、ルパタジン 10 mg 群 112 例、ルパタジン 20 mg 群 111 例及びロラタジン 10 mg 群 116 例であり、合計 339 例について評価した。PP 解析対象集団は、ルパタジン 10 mg 群 86 例、ルパタジン 20 mg 群 77 例及びロラタジン 10 mg 群 92 例であり、合計 255 例について評価した。

有効性の主要評価項目において、ITT 解析対象集団では三群間に有意差はなかったが、PP 解析対象集団では、ルパタジン 10 mg 及び 20 mg 群の DTSSmean（それぞれ 0.85、0.8）は、ロラタジン 10 mg 群（0.92）と比べて有意に低く、ルパタジン 10 mg と 20 mg の間に有意差はなかった。

副次評価項目では、来院ごとの CSS における「くしゃみ」及び「鼻内そう痒感」並びに TCSS 等、一部の評価項目においてルパタジン 10 mg 又は 20 mg 群がロラタジン 10 mg 群と比較して有意に低い項目も認められたが、ロラタジン 10 mg 群が優れる項目は認められなかった。

2.7.3.2.1.8 SAR 患者にルパタジン 10 mg、20 mg 及びロラタジン 10 mg を投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、二重盲検、並行群間比較試験（南アフリカ）（試験番号 UR/FC[redacted]/III-04、2.7.6.35、海外試験、参考資料）

本試験は、SAR 患者にルパタジン 10 mg を 2 週間投与したときの有効性及び安全性をロラタジン 10 mg と比較検討する、多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験であり、副次的に、ルパタジン 20 mg とロラタジン 10 mg の群間比較を実施した。被験者 332 例をルパタジン 10 mg 群、ルパタジン 20 mg 群又はロラタジン 10 mg 群のいずれかに無作為に割り付けた。主要評価項目は、DTSSmean とした。有効性解析対象集団は、ITT 及び PP 解析対象集団を対象とした。ITT 解析対象集団は、ルパタジン 10 mg 群 107 例、ルパタジン 20 mg 群 112 例及びロラタジン 10 mg 群 112 例であり、合計 331 例について評価した。PP 解析対象集団は、ルパタジン 10 mg 群 86 例、ルパタジン 20 mg 群 88 例及びロラタジン 10 mg 群 84 例であり、合計 258 例について評価した。

有効性の主要評価項目において、ITT 解析対象集団の DTSSmean は、ルパタジン 10 mg 群 0.6、ルパタジン 20 mg 群 0.5、及びロラタジン 10 mg 群 0.6 であり、三群間に有意差はなかった。PP 解析対象集団においても同様の成績であった。

2.7.3.2.1.9 AR（花粉）患者に新規抗ヒスタミン薬及びプラセボを投与したときのアレルゲン曝露装置における鼻閉及び鼻汁に対する効果を評価した比較試験（試験番号 IC04RUP/II[redacted]、2.7.6.36、海外試験、参考資料）

本試験は、ルパタジン 10 mg を 1 日 1 回投与したときの、VCC 内花粉曝露によるアレルゲン誘発症状（鼻閉等）、鼻気流、鼻汁及び主観的許容度に対する効果をプラセボと比較検討する、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験である。SAR 患者 45 例にルパタジン 10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食前に 8 日間連続投与し、治験を完了した全例を評価対象とした。本試験は 2 期で構成され、各期の間には 14 日間以上のウォッシュアウト期間を設定した。各期間の 8 日目に、一定及び均一濃度のアレルゲン［カモガヤ（*Dactylis glomerata*）］が浮遊するように管理された VCC 内で被験者を 6 時間アレルゲンに曝露させ、主観的及び客観的評価を行った。主要評価項目は、総鼻症状スコアとした。

ルパタジン 10 mg 投与における総鼻症状スコアは、プラセボ投与と比較して VCC 内曝露 15 分時点から有意な改善を認め、曝露終了時点である 6 時間時点まで持続した。主観的評価による鼻症状及び鼻以外の症状の各症状スコア及び総症状スコアも同様に、15 分～6 時間の時点でプラセボ投与と比較して有意な改善を認めた。

ルパタジン投与時の鼻気流は、プラセボ投与時と比較して高値を示したものの、有意ではなかった。鼻分泌量及び総不快感は、プラセボ投与時と比較して有意に低かった。ルパタジンは、プラセボと比較して、アレルゲンにより誘発された SAR の鼻症状（鼻閉を含む）、鼻以外の症状、鼻汁及び総不快感を有意に軽減した。

2.7.3.2.1.10 アレルゲン経鼻負荷試験によるルパタジンフマル酸塩の有効性を評価した試験（試験番号 UR/FC[redacted]/IB-02、2.7.6.37、海外試験、参考資料）

本試験は、アレルゲン経鼻負荷試験によるルパタジンフマル酸塩 10 mg、20 mg 及び 40 mg を単回投与したときの有効性をプラセボと比較検討する、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験である。SAR 又は PAR 患者 25 例にルパタジンフマル酸塩 10 mg、20 mg、40 mg 又はプラセボを経鼻負荷試験 30 分前に単回経口投与し、有効性解析対象集団から除外された 5 例を除く 20 例について評価した。本試験は 4 期で構成され、各期の間には 10 日間のウォッシュアウト期間を設定した。有効性評価項目は、特異的アレルゲンを用いた経鼻負荷試験後の鼻症状（鼻汁、くしゃみ、鼻内そう痒感、鼻閉）の総鼻症状スコアとし、鼻腔通気度検査及び鼻洗浄評価についても評価した。

鼻腔曝露後の総鼻症状スコアについて、ルパタジンフマル酸塩 40 mg とプラセボ間に有意差が認められた。鼻腔通気度検査及び鼻洗浄評価（鼻汁細胞診、鼻汁中メディエータ）では、プラセボとルパタジンフマル酸塩各用量との間に有意差はなかった。

2.7.3.2.1.11 ルパタジン投与後の PAF 経鼻投与の効果に対する阻害試験（試験番号 DC03/RUP/I[redacted]、2.7.6.38、海外試験、参考資料）

本試験は、1）PAF 誘発モデルの評価及びバリデーション、2）T4SS 及び鼻腔容積（$Vol_{2\text{-}5}$）を指標とした PAF 誘発モデルに対するルパタジンの有効性評価を目的とした、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、クロスオーバー試験である。健康被験者又は AR 患者各 10 例を対象とした。PAF チャレンジ実施前にルパタジン 20 mg、レボセチリジン 10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間投与した。本試験は 3 期で構成され、各期の間には 15 日間以上のウォッシュアウト期間を置いた。主要評価項目は、PAF 誘発モデルの評価及びバリデーション、並びに PAF 誘発モデルに対するルパタジンの有効性評価とし、2 つの尺度［4-point Likert scale（0-3）及び VAS］を用いた PAF 誘発 30 分後の T4SS（鼻閉、鼻汁、くしゃみ、鼻内そう痒感）とした。また、鼻洗浄におけるメディエータ評価及び音響鼻腔計測法による鼻腔容積についても評価した。

PAF 誘発モデルの評価及びバリデーションにおいて、Likert scale 及び VAS scale を用いた T4SS の比較では、健康被験者群とアレルギー性鼻炎患者群との間に有意差はなかった。また、各群内変動について、ベースライン（PAF チャレンジ後 30 分）に対する各測定時点（60、90、120、240 分）におけるスコアで有意差が認められた（全て $p<0.05$）。

4-point Likert scale を用いた T4SS の評価において、健康被験者では、三群間に有意差はなかった。AR 患者では、プラセボとの比較においてルパタジン群が有意な AUC の減少が認められたが、レボセチリジンでは認められなかった。VAS を用いた T4SS の評価では、三群間に有意差はなかった。鼻洗浄におけるメディエータ評価及び鼻腔容積については、三群間に有意差はなかった。

2.7.3.2.2 PAR

PAR 患者を対象に 6 試験を実施した。PAR 患者を対象とした臨床試験の概要を表 2.7.3.2-3 に示す。

表 2.7.3.2-3　PAR 患者を対象とした臨床試験の概要：AR

試験番号 （実施国）	目的	デザイン	資料番号 （参照先）	資料区分
［国内試験］				
TK-041-0102 （日本）	PAR 患者を対象に、ルパタジンの長期投与時における有効性と安全性を評価する。	III 相、非盲検、長期	5.3.5.2.1 （2.7.6.50）	評価
［海外試験］				
RD 477/21416 （イギリス、スペイン）	PAR 患者に 2 用量のルパタジンフマル酸塩を投与したときの、有効性及び安全性をプラセボと比較検討する。	II 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	5.3.5.1.12ar （2.7.6.39）	参考
IC06RUP/3/[redacted] （アルゼンチン、チリ及びルーマニア）	PAR 患者にルパタジン 10 mg を 12 週間投与したときの有効性及び安全性をプラセボ及びセチリジン 10 mg と比較して検討する。	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及びセチリジン 10 mg 対照、並行群間	5.3.5.1.13ar （2.7.6.40）	参考
UR/FC[redacted]/III-01 （ポーランド及びチェコ）	PAR 患者に実薬（2 用量のルパタジン及び実対照薬のロラタジン）を投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較する。	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照（ロラタジン 10 mg）、並行群間	5.3.5.1.14ar （2.7.6.41）	参考
UR/FC[redacted]/III-02 （スペイン）	PAR 患者にルパタジンを投与したときの有効性及び安全性をエバスチン及びプラセボと比較する。	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照（エバスチン 10 mg）、並行群間	5.3.5.1.15ar （2.7.6.42）	参考
UR/FC[redacted]/III-03 （フランス）	PAR 患者にルパタジン 10 mg 及び 20 mg を 1 日 1 回、4 週間投与したときの有効性を実対照薬及びプラセボと比較する。	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照（セチリジン 10 mg）、並行群間	5.3.5.1.16ar （2.7.6.43）	参考
IC01RUP/IV/[redacted] （スペイン）	中等度から重度の PAR 患者にルパタジンを投与したときの長期安全性及び忍容性を評価する。 症状軽減及びルパタジンによる患者の QOL への影響を指標として、ルパタジンの有効性を評価する。	IV 相、多施設共同、非盲検、長期	5.3.5.4.2 （2.7.6.54）	参考
AGR_P3 （韓国）	韓国人 PAR 患者を対象として、ルパタジンの有効性及び安全性をプラセボ及びベポタスチンベシル酸塩と比較して評価する。	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬（ベポタスチンベシル酸塩 10 mg）対照、並行群間	5.3.5.1.17ar （2.7.6.44）	参考

2.7.3.2.2.1　PAR 患者を対象とした長期投与試験（試験番号 TK-041-0102、2.7.6.50、国内試験、評価資料）

本試験は、PAR 患者にルパタジンを長期投与したときの有効性と安全性を検討する、非盲検試験である。同意取得後、仮登録された被験者 114 例が導入期を開始し、1 日 1 回プラセボ（プラセボ 1 錠）を 1 週間投与した。導入期を完了し治療期に移行した被験者 72 例が 1 日 1 回 10 mg

（ルパタジン 1 錠）で投与を開始し、治療期 2 週間後以降において、増量基準を満たし、かつ治験責任／分担医師が適切と判断した場合 1 日 1 回 20 mg（ルパタジン 2 錠）への増量を可能とした。最短 12 週間、12 週投与後も継続投与が必要な被験者については最長 52 週間まで投与継続を可能とした。

主要評価項目は総鼻症状スコア（くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感スコアの合計）とした。治療期 12 週以上の長期投与された被験者は 69 例であり、治療期 52 週完了例は 54 例、終了基準による治療期 12 週以上 52 週未満の終了は 1 例、中止は 17 例であった。ルパタジン 10 mg を 1 回以上投与され、その後少なくとも 1 つ以上の有効性の評価項目のあった 72 例が FAS の対象となった。

主要評価項目である治療期 2 週目（治験薬服用 8～13 日後）の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量について、要約統計量を算出し、対応のある t 検定を実施した結果を表 2.7.3.2-4 に示した。

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

表 2.7.3.2-4　治療期 2 週目の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量（主解析）（FAS）

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

［5.3.5.2.1 表 11.4-1 を引用］

また、副次評価項目である総鼻症状スコアの各評価時期のベースラインからの変化量の平均値は、治療期 4 週後-0.94（95%信頼区間：-1.36～-0.51、p＜0.001）、治療期 12 週後-2.06（95%信頼区間：-2.52～-1.61、p＜0.001）、治療期 26 週後-2.68（95%信頼区間：-3.24～-2.12、p＜0.001）、治療期 52 週後-3.47（95%信頼区間：-4.10～-2.84、p＜0.001）であり、それぞれ有意差が認められた。

総鼻症状スコアの評価時期ごとの平均の推移において、治療期 2 週間以降も減少し、治療期 34 週後から治療期 40 週後（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にかけて変動が認められたものの、おおよそ安定して推移していた。なお、多くの被験者が SAR を合併しており、特にスギに対する特異的 IgE 抗体定量検査結果がクラス 2 以上の被験者は 80%以上を占めていたため、スギ花粉飛散時期における SAR の影響が考えられた。

総眼症状スコア（眼のかゆみ、流涙スコアの合計）のベースラインからの変化量の平均値は、全ての評価時期で減少していた。

総合症状スコア（総鼻症状及び総眼症状スコアの合計）のベースラインからの変化量の平均値は、全ての評価時期で減少していた。

各症状スコア（くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感、眼のかゆみ、流涙）のベースラインからの変化量の平均値は、いずれの症状においても全ての評価時期において減少していた。

日常生活の支障度スコアのベースラインからの変化量の平均値は、全ての評価時期で減少していた。

総眼症状スコア、総合症状スコア、各症状スコア及び日常生活の支障度スコアの評価時期ごとの平均の推移は、治療期 2 週間以降も減少し、治療期 34 週後から治療期 40 週後（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にかけて変動が認められたものの、おおよそ安定して推移していた。

各鼻腔所見スコア（下鼻甲介粘膜の腫脹、下鼻甲介粘膜の色調、水様性分泌量、鼻汁の性状）については、水様性分泌量及び鼻汁の性状において、治療期開始日と比較して治療期 2 週後以降で正常と判断されたスコア 0 の割合が増加した。

患者及び医師の全般的印象において、いずれも治療期 2 週後の評価を実施した 72 例では「変わらない」に半数以上が分布していたが、治療期 12 週後の評価を実施した 69 例、治療期 52 週後の評価を実施した 54 例及び最終評価時の 72 例において、症状が良くなったとされた評価区分［(大変良くなった)、(良くなった)、(少し良くなった)］に半数以上が分布しており、ルパタジンの効果を実感した割合が多かった。

JRQLQ（QOL）の総合計スコアの治療期開始日からの変化量の平均値は、治療期 2 週後、治療期 12 週後、治療期 52 週後及び最終評価時の全てにおいて減少していた。

治療期 2 週目の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量は、年齢区分において成人（18～64 歳）に対して小児（12～17 歳）の集団では変化量が小さかった。治療期 12 週後及び治療期 52 週後の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量は、全ての部分集団において全集団同様に減少し、特定の傾向はなかった。

2.7.3.2.2.2 韓国人 PAR 患者を対象とした、ルパタジン 4 週間投与による有効性及び安全性を評価する多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ及び実薬対照試験：第 III 相試験（試験番号 AGR_P3、2.7.6.44、海外試験、参考資料）

本試験は、韓国人 PAR 患者にルパタジンを 1 日 1 回 4 週間投与したときの有効性及び安全性を検討する、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較試験である。被験者 330 例をルパタジン 10 mg 及びプラセボをそれぞれ 1 日 1 回、ベポタスチンベシル酸塩 10 mg 又はプラセボの朝夕食前 1 日 2 回のいずれかに無作為に割り付けた。主要評価項目は T4SS スコアとした。有効性解析対象集団は、ITT 解析対象集団を対象とした。ITT 解析対象集団は、ルパタジン群 107 例、プラセボ群 110 例、ベポタスチン群 107 例であり、合計 324 例について評価した。

ITT 解析対象集団において、投与 28 日目の朝につけた過去 12 時間の T4SS スコアでは、ルパタジン 10 mg 群とプラセボ群の間のみ有意差が認められたが、ルパタジン群とベポタスチン群の

間に有意差はなかった。副次評価項目は主要評価項目とほぼ同様の結果であったが、患者の全般的印象においてはルパタジン群とベポタスチン群との間に有意差が認められた。

2.7.3.2.2.3 PAR 患者を対象としたルパタジンフマル酸塩の用量反応試験（試験番号 RD 477/21416、2.7.6.39、海外試験、参考資料）

本試験は、PAR 患者にルパタジンフマル酸塩 10 mg 及び 20 mg を 1 日 1 回 4 週間投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較する、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。被験者 248 例をルパタジンフマル酸塩 10 mg 群、ルパタジンフマル酸塩 20 mg 群又はプラセボ群に無作為に割り付け、PAR 患者にルパタジンフマル酸塩を 1 日 1 回 4 週間投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較することを主要目的として実施した。主要評価項目は、Pdmax1 とした。有効性解析対象集団は、ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団とした。ITT 解析対象集団は、プラセボ群 54 例、ルパタジンフマル酸塩 10 mg 群 54 例及びルパタジンフマル酸塩 20 mg 群 45 例であり、合計 153 例について評価した。なお、93 例は無作為化後に RAST 陰性であることが確認されたため、ITT 解析対象集団にも含めなかった。

ITT 解析対象集団における Day 28 の実薬群の Pdmax1 は、プラセボ群に対して高い割合を示したが、有意差はなかった。ルパタジンフマル酸塩 10 mg 群は、DTSSmean についてプラセボ群と比較して有意差が認められたが、20 mg 群とでは認められなかった。

2.7.3.2.2.4 PAR 患者にルパタジン 10 mg を 12 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、二重盲検、無作為化、セチリジン 10 mg 及びプラセボ対照比較試験（試験番号 IC06RUP/3[redacted]、2.7.6.40、海外試験、参考資料）

本試験は、欧州ガイドライン[3)]に基づいて、中等度から重度 PAR 患者にルパタジン 10 mg、セチリジン 10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較試験である。被験者 543 例をルパタジン 10 mg 群、セチリジン 10 mg 群又はプラセボ群のいずれかに無作為に割り付け、1 日 1 回 12 週間投与したときの各症状を群間比較することにより有効性を評価した。有効性の主要評価項目は、投与後 12 週間の TSS のベースラインからの変化量とした。QOL は、RQLQ により判定した。有効性解析対象集団は、ITT 及び PP 解析対象集団を対象とした。ITT 解析対象集団は、プラセボ群 185 例、ルパタジン 10 mg 群 183 例及びセチリジン群 174 例であり、合計 542 例について評価した。

ITT 解析において、投与 12 週間後の TSS のベースラインからの減少率は、ルパタジン群で 48%、セチリジン群で 45%、プラセボ群で 39%であり、ルパタジン群はプラセボ群に比べて有意な減少が認められたが、セチリジン群とプラセボ群、ルパタジン群とセチリジン群との間に有意差はなかった。PP 解析対象集団についても ITT 解析対象集団と同様の結果が得られた。ルパタジン群の TSS はプラセボ群と比較して投与後 2 日目より有意な減少が認められた。医師の全般的印象について、プラセボ群とルパタジン群間及びプラセボ群とセチリジン群間で有意差が認められた。患者の全般的印象についても同様であった。全般的印象において、症状がかなり改善又は非常に改善とされた割合は、医師の評価では、プラセボ群で 55.2%、ルパタジン群で 63.7%、セチリジン

群で 62.4%、患者の評価では、プラセボ群で 56.7%、ルパタジン群で 69.8%、セチリジン群で 65.3%であった。

投与 12 週間後に実施した、RQLQ 評価（QOL）では、ルパタジン群で「活動」、「睡眠」及び「鼻症状」の項目、セチリジン群で「活動」、「睡眠」、「鼻症状」及び「眼症状」の項目が有意に改善した。

2.7.3.2.2.5 PAR 患者にルパタジン 10 mg、20 mg、ロラタジン 10 mg 及びプラセボを投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、二重盲検、並行群間比較試験（試験番号 UR/FC[redacted]/III-01、2.7.6.41、海外試験、参考資料）

本試験は、PAR 患者に 2 用量のルパタジンと実対照薬であるロラタジンを 1 日 1 回 4 週間投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較する、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較試験である。被験者 283 例をルパタジン 10 mg 群、ルパタジン 20 mg 群、ロラタジン 10 mg 群又はプラセボ群のいずれかに無作為に割り付け、1 日 1 回 4 週間投与したときの各症状を群間比較することにより有効性を評価した。有効性の主要評価項目は、Pdmax1 とした。有効性解析対象集団は、ITT 及び PP 解析対象集団を対象とした。ITT 解析対象集団は、ルパタジン 10 mg 群 73 例、ルパタジン 20 mg 群 71 例、ロラタジン 10 mg 群 70 例及びプラセボ群 69 例であり、合計 283 例について評価した。

ITT 解析対象集団における投与 4 週後の Pdmax1 は、ルパタジン 10 mg 群 48.7%、ルパタジン 20 mg 群 50.4%、ロラタジン 10 mg 群 48.6%及びプラセボ群 34.1%であり、ルパタジン 20 mg 群とプラセボ群の間に有意差が認められた。また、試験期間中の毎日の各症状のスコアの合計の平均値である DTSSmean は、ルパタジン 10 mg 群 3.9、ルパタジン 20 mg 群 4.0、ロラタジン 10 mg 群 4.0 及びプラセボ群 5.1 であり、ルパタジン 10 mg 群、20 mg 群及びロラタジン 10 mg 群においてプラセボ群との有意差が認められた。

2.7.3.2.2.6 PAR 患者にルパタジン 10 mg、エバスチン 10 mg 及びプラセボを投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、二重盲検、並行群間比較試験（試験番号 UR/FC[redacted]/III-02、2.7.6.42、海外試験、参考資料）

本試験は、PAR 患者にルパタジン 10 mg を 1 日 1 回 4 週間投与したときの有効性及び安全性を実対照薬であるエバスチン及びプラセボと比較する、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較試験である。被験者 223 例をルパタジン 10 mg 群、エバスチン 10 mg 群又はプラセボ群のいずれかに無作為に割り付け、1 日 1 回 4 週間投与したときの各症状を群間比較することにより有効性を評価した。有効性の主要評価項目は、Pdmax1 とした。有効性解析対象集団は、ITT 及び PP 解析対象集団を対象とした。ITT 解析対象集団は、ルパタジン 10 mg 群 69 例、エバスチン 10 mg 群 77 例及びプラセボ群 73 例であり、合計 219 例について評価した。

ITT 解析対象集団における投与 4 週後の Pdmax1 は、ルパタジン 10 mg 群及びエバスチン 10 mg 群でそれぞれ 49%及び 51%であり、プラセボ群の 42%に比べて高かったが、有意差はなかった。PP 解析対象集団についても ITT 解析対象集団と同様の結果が得られた。また、試験期間中の毎日の各症状のスコアの合計の平均値である DTSSmean は、ルパタジン 10 mg 群 0.84、エバスチン 10 mg 群 0.82 及びプラセボ群 1.03 であり、ルパタジン 10 mg 群及びエバスチン 10 mg 群において

プラセボ群との有意差が認められた。ルパタジン 10 mg 群とエバスチン 10 mg 群間に有意差はなかった。

2.7.3.2.2.7 PAR 患者にルパタジン 10 mg 及び 20 mg、セチリジン 10 mg 及びプラセボを投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、二重盲検、並行群間比較試験（試験番号 UR/FC[redacted]/III-03、2.7.6.43、海外試験、参考資料）

本試験は、PAR 患者にルパタジン 10 mg 及び 20 mg を 1 日 1 回 4 週間投与したときの有効性を実対照薬であるセチリジン 10 mg 及びプラセボと比較する、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較試験である。被験者 282 例をルパタジン 10 mg 群、20 mg 群、セチリジン 10 mg 群又はプラセボ群のいずれかに無作為に割り付け、1 日 1 回 4 週間投与したときの各症状を群間比較することにより有効性を評価した。有効性の主要評価項目は、Pdmax1 とした。有効性解析対象集団は、ITT 及び PP 解析対象集団を対象とした。ITT 解析対象集団は、ルパタジン 10 mg 群 65 例、ルパタジン 20 mg 群 68 例、セチリジン 10 mg 群 66 例及びプラセボ群 70 例であり、合計 269 例について評価した。

ITT 解析対象集団における投与 4 週後の Pdmax1 は、ルパタジン 10 mg 群で 40.0%、ルパタジン 20 mg 群で 49.6%、セチリジン 10 mg 群で 43.0%であり、各実薬投与群は、プラセボ群の 24.4%と比較して有意差が認められた。実薬群間に有意差はなかった。PP 解析対象集団も同様の結果であった。DTSSmean は、ルパタジン 10 mg 群で 0.76、ルパタジン 20 mg 群で 0.64、セチリジン 10 mg 群で 0.74 であり、各実薬投与群は Pdmax1 同様、プラセボ群の 1.12 と比較して有意差が認められた。実薬群間ではルパタジン 20 mg 群とルパタジン 10 mg 群間にのみ有意差が認められた。

2.7.3.2.2.8 中等度から重度の PAR 患者にルパタジン 10 mg を投与したときの長期安全性及び忍容性を評価する、1 箇月間の二重盲検期に継続した 6 箇月間（最大 12 箇月）の非盲検継続投与試験（試験番号 IC01RUP/IV/[redacted]、2.7.6.54、海外試験、参考資料）

本試験は、副次評価項目として PAR 患者にルパタジン 10 mg を投与したときの有効性をプラセボと比較する、1 箇月間の二重盲検期に継続した長期安全性評価試験である。被験者 320 例をルパタジン 10 mg 群又はプラセボ群のいずれかに 2 : 1 の比で無作為に割り付け、1 日 1 回 4 週間投与による二重盲検期において、各症状を比較することにより有効性を評価した。有効性は、Pdmax1、DSS、患者及び医師の全般的印象、QOL（RQLQ）等を用いた。有効性解析対象集団は、ITT 及び PP 解析対象集団を対象とした。ITT 解析対象集団は、ルパタジン 10 mg 群 209 例及びプラセボ群 104 例であり、合計 313 例について評価した。

投与 4 週後の TSS のベースラインからの減少率は、ルパタジン群で 33.6%、プラセボ群で 29.0%であり、有意差はなかった。その他の有効性評価項目についても、くしゃみ、鼻内そう痒感等の一部の症状を除き、プラセボ群との有意差はなかった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析：AR

2.7.3.3.1 SAR

2.7.3.3.1.1 SAR 患者を対象とした国内及び海外臨床試験の選択基準／除外基準の比較

SAR 患者を対象とした国内臨床試験（2.7.6.28）及び海外臨床試験（2.7.6.29、2.7.6.30、2.7.6.33、2.7.6.34 及び 2.7.6.35）の主な選択基準／除外基準を表 2.7.3.3-1 に示す。

選択基準について、同意取得時の年齢は、TK-041-0101 試験で 12 歳以上 65 歳未満、海外臨床試験で 12 歳以上であった。性別は、いずれの試験でも男性及び女性が組み入れられた。対象患者は、いずれの試験でも 2 年以上の SAR の既往を有する患者であった。総鼻症状スコアは、TK-041-0101 試験で 6 点以上、全ての海外臨床試験で 5 点以上であった。鼻症状スコアの評価尺度は、TK-041-0101 試験では鼻アレルギー診療ガイドライン 2013[1)]に基づいた 0～4 点の 5 段階評価であったのに対し、海外臨床試験での鼻症状スコアは 0～3 点の 4 段階評価であり、組み入れられた被験者の鼻症状の基準に大きな違いはないと考えられるが、厳密には一致していなかった。

除外基準について、効果判定の妨げとなる程度の鼻疾患を合併している者及び非アレルギー性鼻炎を有する、又は既往がある者は、いずれの試験からも除外された。また、前治療及び併用薬に関しては、抗ヒスタミン薬、ケミカルメディエーター遊離抑制薬、血管収縮薬、免疫抑制剤及びステロイド製剤を使用する者はいずれの試験からも除外された。これらの他に、TK-041-0101 試験では、CYP3A4 阻害作用及び CYP3A4 誘導作用のある薬剤、グレープフルーツジュース、セイヨウオトギリソウを含有する食品等、ロイコトリエン受容体拮抗薬、抗トロンボキサン A_2 薬、副交感神経遮断薬（抗コリン薬）、生物学的製剤を使用する者も試験から除外された。併用療法に関しては、RD 477/22115 及び UR/FC[redacted]/III-03 以外の試験で減感作療法を受けた、又は治験期間中に受ける必要のある者を試験から除外した。これらの他に、TK-041-0101 試験においては、鼻症状の治療のためにレーザー治療等による凝固法や切除手術を受けた者を試験から除外した。

以上の通り、SAR 患者を対象とした海外臨床試験及び TK-041-0101 試験において、選択基準／除外基準はほぼ同様であったが、年齢については一致しておらず、海外試験においては 65 歳以上の高齢者が組み入れられた。

表 2.7.3.3-1 SAR 患者を対象とした国内臨床試験（試験番号 TK-041-0101）及び海外臨床試験の主な選択基準／除外基準（1/3）

TK-041-0101	RD 477/21212	RD 477/22115	UR/FC[redacted]/III-03	UR/FC[redacted]/III-04	UR/FC[redacted]/III-04
選択基準					
同意取得時に 12 歳以上 65 歳未満の外来患者（性別は不問）	18～65 歳の男女	16～65 歳の男女	12～65 歳の男女	12～65 歳の男女	18 歳以上の男女
少なくとも過去 2 年間にわたってスギ花粉飛散時期に典型的なアレルギー性鼻炎の症状が認められた者	組入れ日の 2 年以上前から SAR を有する患者	組入れ日の 2 年以上前から SAR を有する患者	組入れ日の 2 年以上前から SAR（花粉症）を有する患者	組入れ日の 2 年以上前から SAR（花粉症）を有する患者	組入れ日の 2 年以上前から SAR（花粉症）を有する患者
スギ花粉に対する特異的 IgE 抗体定量検査結果（CAP-RAST、アラスタット 3 g 等）が陽性（クラス 2 以上）である者	—	組入れ日の 12 箇月以内に実施した、季節性アレルギー（草又は樹木の花粉）に対する RAST の結果が陽性である患者	組入れ日又は組入れ日の 1 年以内に実施したプリックテストの結果が陽性であり、スクリーニング来院時にその記録がある患者。本治験の組入れ時に、アレルゲンによる膨疹の直径が 3 mm よりも大きい又は 10 mg/mL 希釈のヒスタミンによる膨疹と同等以上の場合をプリックテスト陽性とみなした。	—	組入れ日又は組入れ日の 1 年以内に実施したプリックテストの結果が陽性である患者
治療期開始日前 3 日間において、4 鼻症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感）をすべて有し、総鼻症状スコア（各鼻症状スコアの合計）が 1 日平均 6 点（合計 18 点）以上である者	組入れ前の鼻症状スコアが 5 点以上の患者	組入れ前の鼻症状スコアが 5 点以上の患者	急性期の鼻症状スコアが 5 点以上の患者	急性期の鼻症状スコアが 5 点以上の患者	治験前の鼻症状の合計症状スコアが 5 点以上の患者
除外基準					
効果判定の妨げとなる程度の鼻疾患（鼻茸、鼻中隔弯曲症、肥厚性鼻炎等）、感染性疾患（上気道炎、副鼻腔炎、感染性鼻炎、感染性眼疾患等）を合併している者	鼻茸又は顕著な鼻中隔弯曲を有する患者	鼻茸又は顕著な鼻中隔弯曲を有する患者	治験責任医師等の評価により、鼻茸又は顕著な鼻中隔弯曲を有する患者	治験責任医師等の評価により、鼻茸又は顕著な鼻中隔弯曲を有する患者	治験責任医師等の評価により、鼻茸又は顕著な鼻中隔弯曲を有する患者

—：該当なし

表 2.7.3.3-1 SAR 患者を対象とした国内臨床試験（試験番号 TK-041-0101）及び海外臨床試験の主な選択基準／除外基準（2/3）

TK-041-0101	RD 477/21212	RD 477/22115	UR/FC[redacted]/III-03	UR/FC[redacted]/III-04	UR/FC[redacted]/III-04
非アレルギー性鼻炎（血管運動性、感染性、薬剤誘発性等）を有する、又は既往がある者	血管運動性鼻炎又は感染性鼻炎の既往がある患者	非アレルギー性鼻炎（血管運動性鼻炎、感染性鼻炎）の既往がある患者	花粉以外のアレルゲン（ダニ等）による過敏性鼻炎又は非アレルギー性鼻炎（血管運動性鼻炎、感染性鼻炎、薬剤性鼻炎等）を有する患者	花粉以外のアレルゲン（ダニ等）による過敏性鼻炎又は非アレルギー性鼻炎（血管運動性鼻炎、感染性鼻炎、薬剤性鼻炎等）を有する患者。患者が花粉によるアレルギー性鼻炎の症状を有する場合は、プリックテストで花粉以外のアレルゲンに陽性でも除外しなかった。	非アレルギー性鼻炎（血管運動性鼻炎、感染性鼻炎、薬剤性鼻炎等）を有する患者
同意取得前 1 年以内に、鼻症状の治療のためにレーザー治療等による凝固法や切除手術を受けた者	—	—	—	—	—
以下の薬剤・療法等について、規定された期間、服薬／使用を避けることができない者 導入期開始から治療期終了まで： 向精神薬（精神安定剤、抗精神病薬、不眠症治療薬、抗うつ剤）、ネブライザー、点眼剤、眼洗浄、鼻洗浄、CYP3A4 阻害作用のある薬剤（ケトコナゾール等のアゾール系合成真菌薬、エリスロマイシン等のマクロライド系抗生物質等）、CYP3A4 誘導作用のある薬剤（リファンピシン、フェニトイン等）、グレープフルーツジュース、セイヨウオトギリソウ（St John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）を含有する食品等	組入れ前 4 週間以内に以下の薬剤のいずれかを全身又は局所投与された患者（吸入剤も含む） ステロイド製剤（ヒドロコルチゾン 1%以下の局所投与を除く） クロモグリク酸ナトリウム 免疫抑制剤 組入れ前 6 週間以内にアステミゾールを投与された患者 組入れ前 48 時間以内に他の抗ヒスタミン薬を投与された患者 組入れ前 24 時間以内に鼻閉除去剤を局所又は経口投与された患者	組入れ前 2 週間以内にケトチフェンを投与された患者 組入れ前 1 週間以内に抗ヒスタミン剤又はクロモグリク酸二ナトリウムを経口投与された患者 組入れ前 4 週間以内にアステミゾールを投与された患者 組入れ前 48 時間以内に抗ヒスタミン薬を局所投与された患者 組入れ前 24 時間以内に鼻閉除去剤を投与された患者 組入れ前 2 週間以内に以下の薬剤のいずれかを全身又は局所投与された患者 ステロイド製剤（ヒドロコルチゾン 1%以下の局所投与を除く） 免疫抑制剤	治験期間中に免疫療法を受ける必要のある患者 組入れ前 2 週間以内にケトチフェンを投与された患者 1 週間以内に抗ヒスタミン薬又はクロモグリク酸二ナトリウムを経口投与された患者 治験組入れ前 1 箇月以内にアステミゾールを投与された患者 48 時間以内に抗ヒスタミン薬又は 24 時間以内に鼻閉除去剤を局所投与された患者 組入れ前 2 週間以内に以下の薬剤のいずれかを全身又は局所投与された患者 ステロイド製剤（ヒドロコルチゾン 1%以下の局所投与を除く）	組入れ前 2 週間以内にケトチフェンを投与された患者 1 週間以内に抗ヒスタミン薬（又はそれらを含有する感冒薬）又はクロモグリク酸二ナトリウムを経口投与された患者 治験組入れ前 1 箇月以内にアステミゾールを投与された患者 48 時間以内に抗ヒスタミン薬又は 24 時間以内に鼻閉除去剤を局所投与された患者 組入れ前 2 週間以内に以下の薬剤のいずれかを全身又は局所投与された患者 ステロイド製剤（ヒドロコルチゾン 1%以下の局所投与を除く） 免疫抑制剤	組入れ前 2 週間以内にケトチフェンを投与された患者 1 週間以内に抗ヒスタミン薬（又はそれらを含有する感冒薬）又はクロモグリク酸二ナトリウムを経口投与された患者 治験組入れ前 1 箇月以内にアステミゾールを投与された患者 48 時間以内に抗ヒスタミン薬又は 24 時間以内に鼻閉除去剤を局所投与された患者 組入れ前 2 週間以内に以下の薬剤のいずれかを全身又は局所投与された患者 ステロイド製剤（ヒドロコルチゾン 1%以下の局所投与を除く） 免疫抑制剤

—：該当なし

表 2.7.3.3-1 SAR 患者を対象とした国内臨床試験（試験番号 TK-041-0101）及び海外臨床試験の主な選択基準／除外基準（3/3）

TK-041-0101	RD 477/21212	RD 477/22115	UR/FC[redacted]/III-03	UR/FC[redacted]/III-04	UR/FC[redacted]/III-04
導入期 1 週間前から治療期終了まで： 抗ヒスタミン薬（ただし、眼及び鼻腔内以外への塗布及び H_2 ブロッカーの使用は可能）、ロイコトリエン受容体拮抗薬、抗トロンボキサン A_2 薬、ケミカルメディエーター遊離抑制薬、Th_2 サイトカイン阻害薬、ステロイド外用剤（ただし、局所使用の場合のみ眼及び鼻腔内以外への塗布は可能）、血管収縮薬（点眼・点鼻）、副交感神経遮断薬（抗コリン薬）、生物学的製剤（ヒスタミン加人免疫グロブリン等）、免疫抑制剤及びこれらの薬剤と類似の薬理作用を有する薬剤（例えば抗ヒスタミン・抗アレルギー作用が期待される漢方薬等） 導入期 3 週間前から治療期終了まで： ステロイド製剤（内服・注射・吸入）	—	—	—	—	—
減感作療法を施行中の者又はスクリーニング実施前 3 年以内に施行歴を有する者	1 年以内に減感作療法を受けた患者	組入れ前 12 箇月以内に減感作療法、又はステロイド製剤の注射剤による治療を受けた患者	—	治験期間中に減感作療法を受ける必要のある患者	治験期間中に減感作療法を受ける必要のある患者

—：該当なし

2.7.3.3.1.2 日本人及び外国人における SAR に対する有効性の比較

SAR 患者を対象に国内で実施した臨床試験 1 試験（2.7.6.28）及び有効性評価に関する参考資料として用いた海外臨床試験 7 試験（アレルゲン曝露 3 試験を除く）における各試験デザイン及び結果の概要を表 2.7.3.3-2 に、また、SAR 患者を対象とした全試験の一覧を表 2.7.3.6-1 に示す。

表 2.7.3.3-2　SAR 試験の試験デザイン

試験番号	TK-041-0101	RD 477/21212	RD 477/22115	IC05RUP/4[redacted]	UR/FC[redacted]/III-01	UR/FC[redacted]/III-03	UR/FC[redacted]/III-04	UR/FC[redacted]/III-04
実施年	20[redacted] 年	19[redacted] 年	19[redacted] 年	20[redacted] 年	19[redacted] 年～19[redacted] 年	19[redacted] 年～19[redacted] 年	19[redacted] 年～19[redacted] 年	19[redacted] 年～19[redacted] 年
対象	2 年以上 SAR 12 歳以上 65 歳未満	2 年以上 SAR 18～65 歳	2 年以上 SAR 16～65 歳	2 年以上 SAR 12 歳超	2 年以上 SAR 12～65 歳	2 年以上 SAR 12～65 歳	2 年以上 SAR 12～65 歳	2 年以上 SAR 18 歳以上
主要解析対象集団	FAS	PP	ITT、PP	ITT、PP	ITT、 PP	ITT、PP	ITT、PP	ITT、PP
症例数[a]	R10：298 R20：300 P：302	R10：54 R20：45 P：50	R2.5：76　R20：81 R5.0：79　P：74 R10：72	R10：117 DL5：117 P：122	R10：79 E10：83 P：81	R10：124 R20：121 C10：117	R10：112 R20：111 L10：116	R10：107 R20：112 L10：112
治験薬 （すべて 1 日 1 回経口投与）	ルパタジン 10 mg、20 mg プラセボ	ルパタジンフマル酸塩 10 mg、20 mg プラセボ	ルパタジン 2.5 mg、5.0 mg、10 mg、20 mg プラセボ	ルパタジン 10 mg デスロラタジン 5 mg プラセボ	ルパタジン 10 mg エバスチン 10 mg プラセボ	ルパタジン 10 mg、20 mg セチリジン 10 mg	ルパタジン 10 mg、20 mg ロラタジン 10 mg	ルパタジン 10 mg、20 mg ロラタジン 10 mg、
投与期間	2 週間	2 週間	2 週間	4 週間	2 週間	2 週間	2 週間	2 週間
有効性の主要評価項目	総鼻症状スコア	DTSSmean DTSSmax	DTSSmean	TSS	DTSSmean	DTSSmean	DTSSmean	DTSSmean
有効性の主な副次評価項目	・総鼻症状スコア ・総眼症状スコア ・総合症状スコア ・各症状スコア ・日常生活の支障度スコア ・各鼻腔所見のスコア ・患者及び医師の全般的印象	・DSSmean ・DSSmax ・患者及び医師の全般的印象 ・効果不十分による治験中止	・患者の主観的な症状評価 ・治験責任医師等による臨床評価 ・患者及び医師の全般的印象 ・効果不十分による治験中止 ・Pdmax0 ・Pdmax1	・TSS（朝に付けた評価） ・DSS ・TSS ・総鼻症状スコア ・鼻以外の症状の合計スコア ・効果発現日 ・TSSmean ・DSSmax ・TSSmax	・治験責任医師等による臨床評価（CSS、CSSmean） ・患者の主観的な症状評価（DSSmean、DSSmax、DTSSmax） ・患者及び医師の全般的印象 ・DSSS ・Pdmax0 ・Pdmax1	・治験責任医師等による臨床評価（CSS、TCSSmean） ・患者の主観的な症状評価（DSSmean、DSSmax、DTSSmax、Pdmax0、Pdmaxl） ・患者及び医師の全般的印象 ・DSSS ・Pdmax0 ・Pdmax1	・治験責任医師等による臨床評価（CSS、TCSS） ・患者の主観的な症状評価（DSSmean、DSSmax、DTSSmax、Pdmax0、Pdmaxl） ・患者及び医師の全般的印象	副次評価項目： ・治験責任医師等による臨床評価（CSS、TCSS） ・患者の主観的な症状評価（DSSmean、DSSmax、DTSSmax） ・患者及び医師の全般的印象 ・DSSS ・Pdmax0 ・Pdmax1
結果の概要	・ルパタジン 10 mg 及び 20 mg＞プラセボ	・ルパタジンフマル酸塩 10 mg、20 mg＞プラセボ ・ルパタジンフマル酸塩 10 mg（n.s.）20 mg	・ルパタジン 2.5 mg、5.0 mg、10 mg、20 mg＞プラセボ	・ルパタジン 10 mg＞プラセボ ・ルパタジン 10 mg（n.s.）デスロラタジン 5 mg	・ルパタジン 10 mg＞プラセボ ・ルパタジン 10 mg（n.s.）エバスチン エバスチン（n.s.）プラセボ	3 つの実薬は有効であった。 ・ルパタジン 10 mg、20 mg（n.s.）セチリジン 10 mg ・ルパタジン 10 mg（n.s.）20 mg	3 つの実薬は有効であった。 ・ルパタジン 10 mg、20 mg（n.s.）ロラタジン 10 mg ・ルパタジン 10 mg（n.s.）20 mg	・ルパタジン 10 mg、20 mg（n.s.）ロラタジン 10 mg ・ルパタジン 10 mg（n.s.）20 mg

n.s.：有意差なし

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

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

SAR 患者を対象とした海外臨床試験は、国内臨床試験と比較して、有効性の評価項目に用いた指標は一部異なるものの、すべて SAR の臨床症状の重症度スコアに基づく評価であることは一致している。ルパタジンとプラセボの有効性を比較した RD 477/21212 試験［プラセボ、10 mg、20 mg（ルパタジンフマル酸塩として）］、RD 477/22115 試験（プラセボ、2.5 mg、5 mg、10 mg、20 mg）、IC05RUP/4[redacted] 試験（プラセボ、10 mg、デスロラタジン 5 mg）、UR/FC[redacted]/III-01 試験（プラセボ、10 mg、エバスチン 10 mg）において、ルパタジン 10 mg は、RD 477/22115 試験を除き、すべてプラセボとの優越性が検証されている。RD 477/22115 試験は、PP 解析対象集団を主要な解析対象集団としており、ITT 解析対象集団では、ルパタジン 10 mg とプラセボとの優越性が検証されている。

以上の通り、日本人及び外国人において SAR 患者に対するルパタジン 10 mg 及び 20 mg 1 日 1 回投与のプラセボに対する優越性が検証されている。

2.7.3.3.1.3 日本人におけるルパタジン 10 mg と 20 mg の有効性の比較（試験番号 TK-041-0101）

（1） 主要評価項目

治療期 2 週目の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、ルパタジン 10 mg 群で-1.69、ルパタジン 20 mg 群で-2.02 であり、ルパタジン 10 mg 群と比較してルパタジン 20 mg 群の変化量は大きかったものの、有意差はなかった。

（2） 副次評価項目

1） 総鼻症状スコア

ルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、それぞれ治療期 3 日間で-1.43、-1.68、治療期 1 週間で-1.36、-1.67、治療期 2 週間で-1.51、-1.82、最終評価時点で-1.86、-2.19 であり、いずれの評価時点においても、ルパタジン 10 mg 群と比較してルパタジン 20 mg 群の変化量が大きかった。

2） 総眼症状スコア

ルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群の総眼症状スコアのベースラインからの変化量は、それぞれ治療期 3 日間で-0.86、-0.91、治療期 1 週間で-0.80、-0.86、治療期 2 週目で-1.13、-1.18、治療期 2 週間で-0.95、-1.00、最終評価時点で-1.24、-1.25 であり、いずれの評価時点においても、ルパタジン 10 mg 群と比較してルパタジン 20 mg 群の変化量がわずかに大きかった。

3） 総合症状スコア

ルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群の総合症状スコアのベースラインからの変化量は、それぞれ治療期 3 日間で-2.62、-3.01、治療期 1 週間で-2.42、-2.86、治療期 2 週目で-2.99、-3.47、治療期 2

週間で-2.68、-3.13、最終評価時点で-3.22、-3.66 であり、いずれの評価時点においても、ルパタジン 10 mg 群と比較してルパタジン 20 mg 群の変化量が大きかった。

4） 各症状スコア

ルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群の各症状スコアの治療期 2 週目のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、それぞれくしゃみで-0.52、-0.59、鼻汁で-0.43、-0.52、鼻閉で-0.17、-0.28、鼻そう痒感で-0.57、-0.63、眼のかゆみで-0.69、-0.67、流涙で-0.39、-0.47 であり、眼のかゆみを除いた全ての症状において、ルパタジン 10 mg 群と比較してルパタジン 20 mg 群の変化量が大きかった。

5） 日常生活の支障度スコア

ルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群の日常生活の支障度スコアのベースラインからの変化量は、それぞれ治療期 3 日間で-0.29、-0.40、治療期 1 週間で-0.24、-0.36、治療期 2 週目で-0.28、-0.44、治療期 2 週間で-0.26、-0.39、最終評価時点で-0.30、-0.47 であり、いずれの評価時点においても、ルパタジン 10 mg 群と比較してルパタジン 20 mg 群の変化量が大きかった。

6） 患者の全般的印象

全般的印象評価症状が良くなったとされた被験者［(大変良くなった)、(良くなった) 及び (少し良くなった)］の割合は、ルパタジン 10 mg 群で 78.5%（234/298 例)、ルパタジン 20 mg 群で 82.3%（247/300 例）であり、ルパタジン 10 mg 群と比較してルパタジン 20 mg 群で多かった。

7） 医師の全般的印象

全般的印象評価症状が良くなったとされた被験者［(大変良くなった)、(良くなった) 及び (少し良くなった)］の割合は、ルパタジン 10 mg 群で 62.1%（185/298 例)、ルパタジン 20 mg 群で 66.0%（198/300 例）であり、ルパタジン 10 mg 群と比較してルパタジン 20 mg 群で多かった。

8） QOL（JRQLQ）の総合計スコア

QOL（JRQLQ）の総合計スコアの治療期開始日から治療期 2 週後又は中止時の変化量（最小二乗平均）は、ルパタジン 10 mg 群で-6.8、ルパタジン 20 mg 群で-9.8 であり、ルパタジン 10 mg 群と比較してルパタジン 20 mg 群の変化量が大きかった。

（3） ルパタジン 20 mg への増量基準に合致する例数及び割合

PAR 患者を対象とした国内長期投与試験（2.7.6.50）では開始用量をルパタジン 10 mg とし、増量基準を満たし、かつ治験責任／分担医師が適切と判断した場合 1 日 1 回 20 mg への増量を可能とした。この増量基準を TK-041-0101 試験に適用した場合を検討した。

ルパタジン 20 mg への増量基準に合致する例数及び割合を表 2.7.3.3-3 に示す。

ルパタジン 20 mg への増量基準に合致した被験者は、ルパタジン 10 mg 群で 36.6%（109/298 例）、ルパタジン 20 mg 群で 33.7%（101/300 例）であり、ルパタジン 10 mg 群で合致割合がわずかに多かった。

表 2.7.3.3-3　20 mg への増量基準に合致する例数及び割合

項目	区分	例数（%）		
		プラセボ群	TK-041 10mg群	TK-041 20mg群
FAS		302	298	300
20mgへの増量基準への合致の有無	なし	137（45.4%）	187（62.8%）	197（65.7%）
	あり	163（54.0%）	109（36.6%）	101（33.7%）
	判定不能	2（0.7%）	2（0.7%）	2（0.7%）

TK-041：ルパタジン
判定不能：［最終投与日＜本登録日＋11 日］、［治療期 2 週目（本登録日+9 日～本登録日+14 日の 6 日間）のスコアが全て欠測］のいずれかに該当する被験者とした。

2.7.3.3.1.4　部分集団解析　（治療期 2 週目の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量）

部分集団解析（治療期 2 週目の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量）の結果を表 2.7.3.3-4 に示す。

治療期 2 週目の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均の差は、いずれの区分でもルパタジン 10 mg 群と比較して 20 mg 群で大きかった。特に重症度が最も高い区分である総鼻症状スコアのベースライン値区分 14 以上において、ルパタジン 10 mg と 20 mg 群の最小二乗平均の差（95%両側信頼区間）は-2.18（-3.91～-0.46）であり、有意差が認められた（p = 0.007）。

表 2.7.3.3-4　部分集団解析（治療期 2 週目の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量）（1/2）

部分集団の項目	区分	投与群	記述統計量						プラセボ群との比較			TK-041 10mg群との比較		
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	最小二乗平均の差[1)]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[2)]	最小二乗平均の差[3)]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[4)]
年齢区分	12～17歳	プラセボ群	37	-1.151	2.636	-6.33	-0.500	5.33	-	-	-	-	-	-
		TK-041 10mg群	34	-1.466	2.875	-9.33	-1.500	5.00	-0.246	-1.462,0.969	p=0.344	-	-	-
		TK-041 20mg群	36	-1.776	2.908	-8.50	-1.333	4.00	-0.541	-1.740,0.657	p=0.186	-0.295	-1.519,0.929	p=0.317
	18～64歳	プラセボ群	264	-0.727	2.435	-7.67	-0.667	7.25	-	-	-	-	-	-
		TK-041 10mg群	262	-1.915	2.587	-7.67	-2.000	4.50	-1.202	-1.601,-0.803	p<0.001	-	-	-
		TK-041 20mg群	262	-2.358	2.771	-9.67	-2.167	5.67	-1.536	-1.935,-1.136	p<0.001	-0.334	-0.734,0.067	p=0.051
体重区分	50kg未満	プラセボ群	59	-0.705	2.084	-5.60	-0.333	4.33	-	-	-	-	-	-
		TK-041 10mg群	56	-1.752	3.032	-9.33	-1.583	4.50	-1.200	-2.075,-0.325	p=0.004	-	-	-
		TK-041 20mg群	63	-2.329	2.588	-8.50	-1.500	3.50	-1.701	-2.550,-0.852	p<0.001	-0.501	-1.362,0.360	p=0.126
	50kg以上60kg未満	プラセボ群	114	-0.501	2.660	-7.50	-0.250	7.25	-	-	-	-	-	-
		TK-041 10mg群	98	-2.064	2.227	-7.33	-1.917	3.83	-1.695	-2.310,-1.080	p<0.001	-	-	-
		TK-041 20mg群	105	-2.291	2.627	-9.67	-2.333	4.00	-1.830	-2.433,-1.226	p<0.001	-0.135	-0.760,0.491	p=0.336
	60kg以上70kg未満	プラセボ群	81	-1.116	2.150	-7.33	-1.000	4.50	-	-	-	-	-	-
		TK-041 10mg群	73	-1.752	2.797	-7.67	-2.167	4.50	-0.238	-1.033,0.557	p=0.278	-	-	-
		TK-041 20mg群	84	-2.474	3.128	-9.50	-2.167	4.50	-0.796	-1.567,-0.025	p=0.021	-0.558	-1.341,0.224	p=0.081
	70kg以上	プラセボ群	47	-0.968	2.849	-7.67	-1.000	6.67	-	-	-	-	-	-
		TK-041 10mg群	69	-1.786	2.629	-6.87	-2.000	5.00	-1.065	-1.961,-0.170	p=0.010	-	-	-
		TK-041 20mg群	46	-1.884	2.809	-8.17	-1.667	5.67	-1.146	-2.134,-0.157	p=0.012	-0.080	-0.980,0.820	p=0.430
特異的IgE抗体定量検査	2	プラセボ群	36	-0.748	2.127	-5.00	-0.833	4.50	-	-	-	-	-	-
		TK-041 10mg群	46	-2.226	2.030	-6.87	-2.333	2.00	-1.294	-2.184,-0.405	p=0.002	-	-	-
		TK-041 20mg群	40	-2.088	2.441	-7.17	-1.750	2.83	-1.385	-2.302,-0.468	p=0.002	-0.091	-0.952,0.771	p=0.418
	3	プラセボ群	120	-1.176	2.490	-7.67	-0.917	6.00	-	-	-	-	-	-
		TK-041 10mg群	122	-1.752	2.576	-7.33	-1.500	4.00	-0.811	-1.406,-0.217	p=0.004	-	-	-
		TK-041 20mg群	125	-2.089	2.612	-9.67	-1.667	4.50	-1.154	-1.746,-0.562	p<0.001	-0.343	-0.926,0.240	p=0.124
	4	プラセボ群	95	-0.428	2.557	-5.17	-0.500	7.25	-	-	-	-	-	-
		TK-041 10mg群	93	-1.940	2.916	-9.33	-2.167	4.50	-1.183	-1.896,-0.471	p<0.001	-	-	-
		TK-041 20mg群	82	-2.874	3.095	-9.50	-2.583	5.67	-1.611	-2.364,-0.858	p<0.001	-0.427	-1.172,0.317	p=0.130

1) : TK-041 10mg 群とプラセボ群の差、TK-041 20mg 群とプラセボ群の差を算出した。
2) : TK-041 10mg 群とプラセボ群、TK-041 20mg 群とプラセボ群の群間比較。
3) : TK-041 10mg 群とTK-041 20mg 群の差を算出した。
4) : TK-041 10mg 群とTK-041 20mg 群の群間比較。

TK-041：ルパタジン

表 2.7.3.3-4　部分集団解析（治療期 2 週目の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量）（2/2）

部分集団の項目	区分	投与群	記述統計量						プラセボ群との比較			TK-041 10mg群との比較		
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	最小二乗平均の差[1)]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[2)]	最小二乗平均の差[3)]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[4)]
特異的IgE抗体定量検査	5	プラセボ群	41	-0.413	2.510	-6.33	0.333	3.67	-	-	-	-	-	-
		TK-041 10mg群	21	-1.849	2.906	-7.00	-2.500	5.00	-1.394	-2.867,0.079	p=0.032	-	-	-
		TK-041 20mg群	38	-2.102	3.131	-8.17	-2.667	4.00	-1.558	-2.783,-0.333	p=0.007	-0.164	-1.670,1.342	p=0.415
	6	プラセボ群	9	-1.000	1.417	-3.33	-0.667	0.83	-	-	-	-	-	-
		TK-041 10mg群	14	-1.155	2.348	-5.00	-1.583	3.83	-0.083	-1.923,1.758	p=0.464	-	-	-
		TK-041 20mg群	13	-1.662	2.089	-6.17	-0.833	1.17	-0.469	-2.389,1.451	p=0.311	-0.387	-1.937,1.164	p=0.307
性別	男	プラセボ群	145	-0.905	2.526	-7.67	-0.833	6.67	-	-	-	-	-	-
		TK-041 10mg群	157	-1.633	2.696	-9.33	-1.833	5.00	-0.598	-1.141,-0.055	p=0.015	-	-	-
		TK-041 20mg群	153	-2.171	2.857	-9.50	-2.000	5.67	-0.990	-1.538,-0.442	p<0.001	-0.392	-0.927,0.144	p=0.076
	女	プラセボ群	156	-0.663	2.398	-7.50	-0.500	7.25	-	-	-	-	-	-
		TK-041 10mg群	139	-2.124	2.518	-7.67	-2.167	4.50	-1.556	-2.087,-1.024	p<0.001	-	-	-
		TK-041 20mg群	145	-2.411	2.720	-9.67	-2.333	4.00	-1.792	-2.317,-1.267	p<0.001	-0.236	-0.777,0.304	p=0.195
地域	関東圏	プラセボ群	222	-0.953	2.535	-7.67	-0.833	6.67	-	-	-	-	-	-
		TK-041 10mg群	217	-2.047	2.568	-9.33	-2.167	5.00	-1.006	-1.447,-0.565	p<0.001	-	-	-
		TK-041 20mg群	218	-2.541	2.766	-9.67	-2.333	5.67	-1.362	-1.803,-0.920	p<0.001	-0.356	-0.799,0.087	p=0.058
	関西圏	プラセボ群	79	-0.293	2.175	-5.00	-0.333	7.25	-	-	-	-	-	-
		TK-041 10mg群	79	-1.359	2.713	-7.67	-1.500	4.50	-1.282	-2.027,-0.536	p<0.001	-	-	-
		TK-041 20mg群	80	-1.597	2.751	-8.33	-1.167	4.50	-1.540	-2.283,-0.796	p<0.001	-0.258	-0.998,0.482	p=0.246
総鼻症状スコアのベースライン値区分	6以上8未満	プラセボ群	88	0.315	2.353	-4.50	0.167	6.67	-	-	-	-	-	-
		TK-041 10mg群	86	-0.425	2.347	-4.83	-0.583	5.00	-0.696	-1.352,-0.041	p=0.019	-	-	-
		TK-041 20mg群	78	-0.590	2.001	-7.67	-0.750	5.67	-0.767	-1.443,-0.091	p=0.013	-0.071	-0.748,0.607	p=0.419
	8以上12未満	プラセボ群	157	-0.898	2.276	-6.33	-0.667	7.25	-	-	-	-	-	-
		TK-041 10mg群	154	-2.154	2.384	-6.83	-2.500	3.83	-1.242	-1.767,-0.717	p<0.001	-	-	-
		TK-041 20mg群	158	-2.379	2.571	-9.00	-2.500	4.00	-1.476	-1.997,-0.954	p<0.001	-0.234	-0.758,0.290	p=0.191
	12以上	プラセボ群	56	-2.167	2.372	-7.67	-2.000	1.83	-	-	-	-	-	-
		TK-041 10mg群	56	-3.271	2.649	-9.33	-3.167	3.67	-1.263	-2.241,-0.284	p=0.006	-	-	-
		TK-041 20mg群	62	-4.191	2.902	-9.67	-4.000	2.50	-2.096	-3.046,-1.146	p<0.001	-0.833	-1.784,0.117	p=0.043
	14以上	プラセボ群	18	-2.280	2.438	-7.50	-2.250	1.17	-	-	-	-	-	-
		TK-041 10mg群	16	-2.896	2.591	-9.33	-2.167	0.33	-0.640	-2.417,1.137	p=0.236	-	-	-
		TK-041 20mg群	20	-5.186	3.050	-9.67	-5.167	-1.17	-2.824	-4.493,-1.154	p<0.001	-2.184	-3.909,-0.459	p=0.007

1) : TK-041 10mg 群とプラセボ群の差、TK-041 20mg 群とプラセボ群の差を算出した。
2) : TK-041 10mg 群とプラセボ群、TK-041 20mg 群とプラセボ群の群間比較。
3) : TK-041 10mg 群とTK-041 20mg 群の差を算出した。
4) : TK-041 10mg 群とTK-041 20mg 群の群間比較。

TK-041：ルパタジン

2.7.3.3.1.5 SAR 患者を対象とした海外臨床試験と国内臨床試験（試験番号 TK-041-0101）の有効性の比較

（1） 海外臨床試験の DTSSmean 及び総鼻症状スコア

SAR 患者を対象とした海外臨床試験 5 試験（2.7.6.29、2.7.6.30、2.7.6.33、2.7.6.34 及び 2.7.6.35）について、海外試験の主要評価項目である DTSSmean、及び国内臨床試験（2.7.6.28）の主要評価項目である総鼻症状スコアの要約統計量を算出し、ルパタジンの各投与用量とプラセボ又は実対照薬、並びにルパタジン 10 mg と 20 mg の群間比較を行った。

海外臨床試験（2.7.6.29、2.7.6.30、2.7.6.33、2.7.6.34 及び 2.7.6.35）の投与 2 週間の DTSSmean を表 2.7.3.3-5 及び表 2.7.3.3-6、並びに投与 2 週間の総鼻症状スコアを表 2.7.3.3-7 及び表 2.7.3.3-8 に示す。

表 2.7.3.3-5 投与 2 週間の DTSSmean（試験番号 RD 477/21212、RD 477/22115）（PP 解析対象集団）

投与群	要約統計量						Placeboとの比較			Rupatadine 10 mgとの比較		
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	最小二乗平均の差[a]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[b]	最小二乗平均の差[c]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[d]
RD477/21212試験												
Placebo	50	1.054	0.601	0.12	0.957	2.37	-	-	-	-	-	-
Rupatadine 10 mg	54	0.847	0.648	0.01	0.657	2.86	-0.28	-0.52,-0.05	0.014	-	-	-
Rupatadine 20 mg	45	0.660	0.441	0.08	0.536	2.04	-0.43	-0.68,-0.19	<0.001	-0.15	-0.39,0.09	0.274
RD477/22115試験												
Placebo	59	0.999	0.511	0.19	0.946	2.46	-	-	-	-	-	-
Rupatadine 2.5 mg	62	0.697	0.461	0.03	0.648	1.92	-0.32	-0.52,-0.12	<0.001	-	-	-
Rupatadine 5 mg	70	0.736	0.402	0.06	0.635	1.91	-0.27	-0.46,-0.07	0.003	-	-	-
Rupatadine 10 mg	66	0.793	0.513	0.03	0.673	2.16	-0.21	-0.41,-0.01	0.031	-	-	-
Rupatadine 20 mg	69	0.658	0.435	0.00	0.610	2.08	-0.35	-0.54,-0.15	<0.001	-0.13	-0.32,0.06	0.246

a：Rupatadine 2.5 mgとPlaceboの差、Rupatadine 5 mgとPlaceboの差、Rupatadine 10 mgとPlaceboの差、Rupatadine 20 mgとPlaceboの差を算出した。

b：Rupatadine 2.5 mgとPlacebo、Rupatadine 5 mgとPlacebo、Rupatadine 10 mgとPlacebo、Rupatadine 20 mgとPlaceboの群間比較。

c： Rupatadine 10 mgとRupatadine 20 mgの差を算出した。

d： Rupatadine 10 mgとRupatadine 20 mgの群間比較。

表 2.7.3.3-6 投与 2 週間の DTSSmean（試験番号 UR/FC[redacted]/III-04、UR/FC[redacted]/III-03、UR/FC[redacted]/III-04）（ITT 解析対象集団）

投与群	要約統計量						対照薬との比較			Rupatadine 10 mgとの比較		
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	最小二乗平均の差[a]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[b]	最小二乗平均の差[c]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[d]
UR/FC[redacted]/III-04試験												
Loratadine 10 mg	116	0.929	0.503	0.09	0.946	2.00	-	-	-	-	-	-
Rupatadine 10 mg	111	0.925	0.570	0.05	0.799	2.91	0.01	-0.14,0.16	0.990	-	-	-
Rupatadine 20 mg	109	0.851	0.513	0.02	0.797	2.11	-0.11	-0.26,0.04	0.192	-0.12	-0.27,0.04	0.159
UR/FC[redacted]/III-03試験												
Cetirizine 10 mg	115	0.734	0.427	0.04	0.694	1.79	-	-	-	-	-	-
Rupatadine 10 mg	120	0.723	0.421	0.00	0.727	1.99	-0.07	-0.19,0.05	0.358	-	-	-
Rupatadine 20 mg	120	0.781	0.516	0.01	0.680	2.35	0.01	-0.12,0.13	0.993	0.07	-0.05,0.19	0.299
UR/FC[redacted]/III-04試験												
Loratadine 10 mg	111	0.615	0.443	0.03	0.495	2.43	-	-	-	-	-	-
Rupatadine 10 mg	106	0.650	0.473	0.02	0.543	2.32	0.02	-0.08,0.12	0.853	-	-	-
Rupatadine 20 mg	112	0.527	0.399	0.02	0.426	2.16	-0.01	-0.11,0.09	0.946	-0.03	-0.14,0.07	0.676

a：Rupatadine 10 mgとLoratadine又はCetirizine 10 mgの差、Rupatadine 20 mgとLoratadine又はCetirizine 10 mgの差を算出した。

b： Rupatadine 10 mgとLoratadine又はCetirizine 10 mg、Rupatadine 20 mgとLoratadine又はCetirizine 10 mgの群間比較。

c： Rupatadine 10 mgとRupatadine 20 mgの差を算出した。

d：Rupatadine 10 mgとRupatadine 20 mgの群間比較。

表 2.7.3.3-7　投与 2 週目の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量（試験番号 RD 477/21212、RD 477/22115）（ITT 解析対象集団）

投与群	要約統計量						Placeboとの比較			Rupatadine 10 mgとの比較		
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	最小二乗平均の差[a]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[b]	最小二乗平均の差[c]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[d]
RD477/21212試験												
Placebo	47	-3.682	2.555	-8.86	-3.929	1.50	-	-	-	-	-	-
Rupatadine 10 mg	51	-4.878	2.643	-8.75	-5.000	5.60	-1.06	-2.12,0.00	0.050	-	-	-
Rupatadine 20 mg	48	-4.832	2.526	-10.25	-4.887	1.00	-0.89	-1.97,0.19	0.122	0.17	-0.89,1.23	0.910
RD477/22115試験												
Placebo	67	-3.110	2.999	-9.71	-3.071	4.00	-	-	-	-	-	-
Rupatadine 2.5 mg	70	-4.440	2.927	-9.86	-4.268	2.83	-1.17	-2.17,-0.18	0.015	-	-	-
Rupatadine 5 mg	77	-4.272	2.191	-8.50	-4.071	1.07	-1.09	-2.06,-0.12	0.023	-	-	-
Rupatadine 10 mg	70	-4.024	3.010	-10.75	-3.821	4.57	-0.75	-1.74,0.25	0.199	-	-	-
Rupatadine 20 mg	75	-4.654	2.722	-12.00	-4.643	3.21	-1.31	-2.29,-0.33	0.004	-0.57	-1.53,0.40	0.408

a：Rupatadine 2.5 mgとPlaceboの差、Rupatadine 5 mgとPlaceboの差、Rupatadine 10 mgとPlaceboの差、Rupatadine 20 mgとPlaceboの差を算出した。

b：Rupatadine 2.5 mgとPlacebo、Rupatadine 5 mgとPlacebo、Rupatadine 10 mgとPlacebo、Rupatadine 20 mgとPlaceboの群間比較。

c：Rupatadine 10 mgとRupatadine 20 mgの差を算出した。

d：Rupatadine 10 mgとRupatadine 20 mgの群間比較。

表 2.7.3.3-8 投与 2 週目の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量（試験番号 UR/FC[redacted]/III-04、UR/FC[redacted]/III-03、UR/FC[redacted]/III-04）（ITT 解析対象集団）

投与群	要約統計量						対照薬との比較			Rupatadine 10 mgとの比較		
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	最小二乗平均の差[a]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[b]	最小二乗平均の差[c]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[d]
UR/FC[redacted]/III-04試験												
Loratadine 10 mg	97	-3.703	2.778	-9.67	-3.786	3.30	-	-	-	-	-	-
Rupatadine 10 mg	99	-3.713	2.796	-11.43	-3.750	4.33	-0.09	-0.86,0.68	0.949	-	-	-
Rupatadine 20 mg	91	-4.407	2.894	-10.90	-4.286	4.29	-0.56	-1.34,0.23	0.204	-0.46	-1.25,0.32	0.320
UR/FC[redacted]/III-03試験												
Cetirizine 10 mg	110	-3.684	2.732	-9.71	-3.786	3.50	-	-	-	-	-	-
Rupatadine 10 mg	111	-4.229	2.480	-10.30	-4.214	0.36	-0.20	-0.88,0.49	0.748	-	-	-
Rupatadine 20 mg	107	-4.062	2.691	-10.75	-4.143	2.57	-0.12	-0.80,0.57	0.901	0.08	-0.61,0.76	0.953
UR/FC[redacted]/III-04試験												
Loratadine 10 mg	110	-5.311	2.428	-9.92	-5.679	3.93	-	-	-	-	-	-
Rupatadine 10 mg	104	-6.089	2.693	-12.00	-6.107	2.00	-0.29	-0.92,0.34	0.499	-	-	-
Rupatadine 20 mg	109	-5.644	2.371	-10.64	-5.714	0.29	-0.31	-0.92,0.31	0.442	-0.02	-0.65,0.61	0.997

a：Rupatadine 10 mgとLoratadine又はCetirizine 10 mgの差、Rupatadine 20 mgとLoratadine又はCetirizine 10 mgの差を算出した。

b：Rupatadine 10 mgとLoratadine又はCetirizine 10 mg、Rupatadine 20 mgとLoratadine又はCetirizine 10 mgの群間比較。

c：Rupatadine 10 mgとRupatadine 20 mgの差を算出した。

d：Rupatadine 10 mgとRupatadine 20 mgの群間比較。

（2） 部分集団解析

SAR 患者を対象とした海外臨床試験 5 試験（2.7.6.29、2.7.6.30、2.7.6.33、2.7.6.34 及び 2.7.6.35）において、総鼻症状スコアのベースライン値区分別の投与 2 週間の DTSSmean を表 2.7.3.6-3、表 2.7.3.6-4、表 2.7.3.6-5、表 2.7.3.6-6 及び表 2.7.3.6-7、投与 2 週目の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.6-8、表 2.7.3.6-9、表 2.7.3.6-10、表 2.7.3.6-11 及び表 2.7.3.6-12 に示す。

SAR 患者を対象とした海外臨床試験 5 試験において、投与 2 週間の DTSSmean 及び総鼻症状スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均の差は、いずれの総鼻症状スコアのベースライン値区分でもルパタジン 10 mg と 20 mg 群との間に有意差は認められなかったが、日本人 SAR 患者を対象とした臨床試験（2.7.6.28）と類似した傾向が認められた（2.7.3.3.1.4 参照）。

2.7.3.3.1.6 日本人及び外国人におけるルパタジン 10 mg 及び 20 mg の有効性のまとめ

SAR 患者を対象とした国内臨床試験（2.7.6.28）において、主要評価項目である治療期 2 週目の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量は、ルパタジン 10 mg 群と比較してルパタジン 20 mg 群で大きかったものの、有意差はなかった。副次評価項目では、各評価時点の総鼻症状スコア、総眼症状スコア、総合症状スコア、各症状スコア（くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻そう痒感、眼のかゆみ、流涙）、日常生活の支障度スコア及び QOL（JRQLQ）の総合計スコアは、眼のかゆみを除いてルパタジン 10 mg 群と比較してルパタジン 20 mg 群の変化量が大きかった。患者及び医師の全般的印象評価でも、症状が良くなったとされた被験者の割合はルパタジン 10 mg 群と比較してルパタジン 20 mg 群で多かった。

重症度別の部分集団解析において、日本人の重症度の最も高い区分の総鼻症状スコア（総鼻症状スコアのベースライン値区分 14 以上）は、ルパタジン 10 mg 群に対して 20 mg 群で有意な低下が認められた。海外試験（2.7.6.29、2.7.6.30、2.7.6.33、2.7.6.34 及び 2.7.6.35）においては、投与 2 週間の DTSSmean 及び総鼻症状スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均の差は、いずれの総鼻症状スコアのベースライン値区分でもルパタジン 10 mg と 20 mg 群との間に有意差は認められなかったが、日本人 SAR 患者を対象とした臨床試験（2.7.6.28）と類似した傾向が認められた。

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

2.7.3.3.1.7 類薬との比較

表 2.7.3.3-2 に示した通り、海外臨床試験において 4 成分、5 試験の実対照薬比較試験を実施した。実対照薬［以下、（試験用量：国内承認用量）］としては、デスロラタジン（5 mg：国内申請中）、エバスチン（10 mg : 5～10 mg）、セチリジン（10 mg : 5～10 mg）、ロラタジン（10 mg : 10 mg）を用いた。いずれの試験も実対照薬との非劣性を検討したものではないが、以下の結果が得られた。

・ デスロラタジン（2.7.6.31）

夜間の TSS を主要評価項目とした。夜間の TSS 改善率は、ルパタジン 46%、デスロラタジン 49%、プラセボ 37%であり、両剤共にプラセボに対して有意であった。ルパタジンとデスロラタジンとの間に有意差はなかった。

・ エバスチン（2.7.6.32）

DTSSmean を主要評価項目とした。治療期間中の平均 DTSSmean は、ルパタジン 0.56、エバスチン 0.72、プラセボ 0.83 であり、ルパタジンは、プラセボに対して有意であったが、エバスチンとプラセボ、ルパタジンとエバスチンとの間に有意差はなかった。

・ セチリジン（2.7.6.33）

DTSSmean を主要評価項目とした。投与 2 週間における DTSSmean は、ルパタジン 10 mg 群及びセチリジン 10 mg 群で 0.7、ルパタジン 20 mg 群で 0.8 であり、三群間に有意差はなかった。

・ ロラタジン（2.7.6.34）

DTSSmean を主要評価項目とした。ITT 解析対象集団では三群間に有意差はなかったが、PP 解析対象集団では、ルパタジン 10 mg 及び 20 mg 群の DTSSmean（それぞれ 0.85 及び 0.8）は、ロラタジン 10 mg 群（0.92）と比べて有意に低かった。

・ ロラタジン（2.7.6.35）

DTSSmean を主要評価項目とした。DTSSmean は、ルパタジン 10 mg 群 0.6、ルパタジン 20 mg 群 0.5、及びロラタジン 10 mg 群 0.6 であり、三群間に有意差はなかった。

以上の通り、ルパタジンは、PP 解析ではロラタジンとの優越性が 1 試験で検証されており、その他の試験においても数値上、実対照薬に劣る結果は得られていない。

2.7.3.3.2 PAR

2.7.3.3.2.1 日本人及び外国人における PAR に対する有効性の比較

PAR 患者を対象に国内で実施した臨床試験 1 試験（2.7.6.50）及び有効性評価に関する参考資料として用いた海外臨床試験 5 試験における各試験デザイン及び結果の概要を表 2.7.3.3-9 に、また、PAR 患者を対象とした全試験の一覧を表 2.7.3.6-2 に示す。

表 2.7.3.3-9　PAR 試験の試験デザイン

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

n.s.：有意差なし

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

国内第 III 相臨床試験（2.7.6.50）において、日本人 PAR 患者にルパタジン 10 mg 1 日 1 回 2 週間投与したときの総鼻症状スコアは、ベースラインに対して有意な減少が認められた。また、副次評価項目とした 52 週間長期投与後の総鼻症状スコアにおいても、ルパタジン 10 mg（増量基準に合致し、20 mg まで増量した被験者を含む）1 日 1 回投与時のベースラインからの変化量に有意差が認められた。

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

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

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

2.7.3.3.2.2 日本人長期投与試験におけるルパタジン 10 mg と 20 mg の有効性の考察（試験番号 TK-041-0102）

（1） ルパタジン 20 mg へ増量した例数及び増量後の投与期間

ルパタジン 20 mg へ増量した例数及び増量後の投与期間を表 2.7.3.3-10 に示す。

ルパタジン 20 mg へ増量した被験者は、72 例中 36 例であり、増量後の投与期間（平均値）は 275.0 日であった。

表 2.7.3.3-10　ルパタジン 20 mg へ増量した例数及び増量後の投与期間

例数	投与期間（日）				
	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
36	275.0	82.6	24	308.0	337

（2）　増量開始時期の分布

増量開始時期と例数を図 2.7.3.3-1 に示した。

増量を行った時期は、投与開始から 18～59 日が多かったが、症例毎にばらつきが見られた。また、最初の増量判断時期である投与開始 2 週後において増量が判断された症例はなかった。

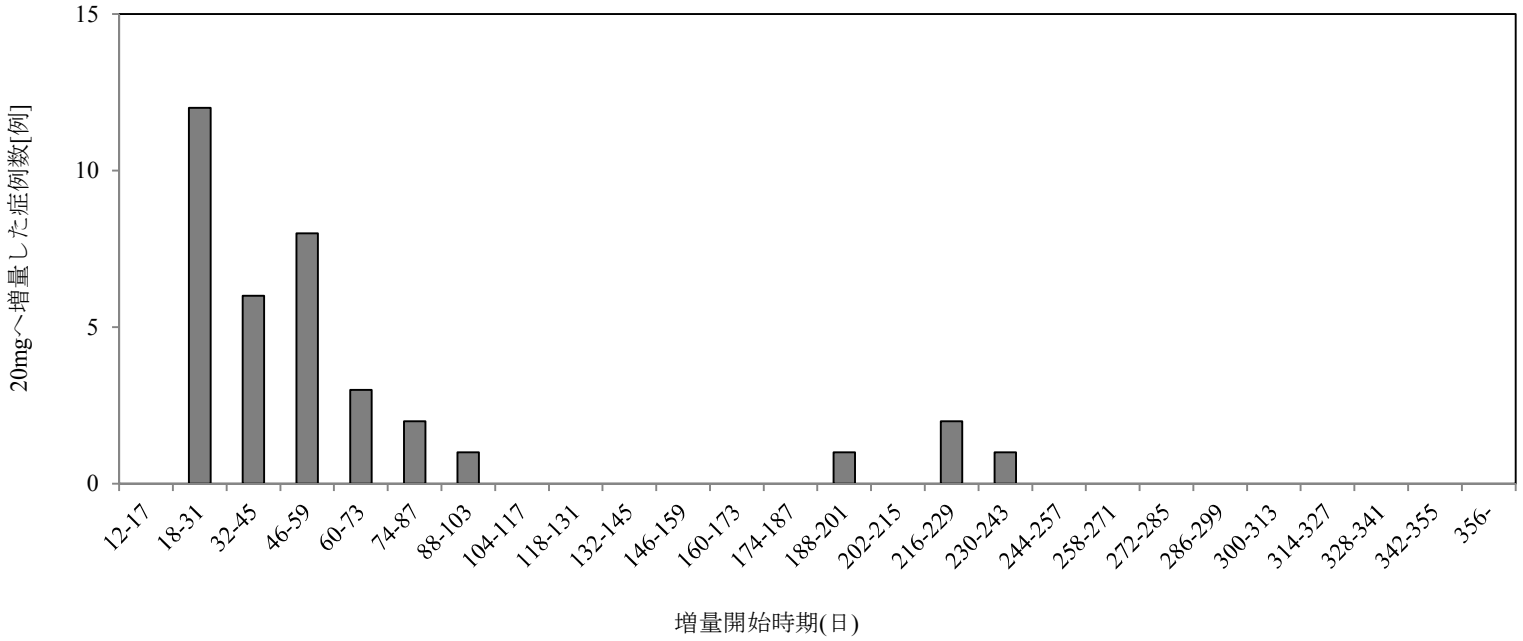


図 2.7.3.3-1 増量開始時期の分布

（3）　増量例及び投与量固定例における総鼻症状スコアの治療期 2 週目（増量前）のベースラインからの変化量

増量例及び投与量固定例における総鼻症状スコアの治療期 2 週目（増量前）のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-11 に示す。

増量例及び投与量固定例の総鼻症状スコアについてはそれぞれ以下の症例を用いて算出した。

- 増量例：一度でも服薬すべきルパタジンの投与量が 10 mg から 20 mg に変更となった被験者
- 投与量固定例：増量しなかった被験者

治療期 2 週目の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量（平均値）は、増量例で-0.42（95%信頼区間：-0.84～0.01）、投与量固定例で-0.87（95%信頼区間：-1.46～-0.28）であり、投与量固定例でベースラインに比べて治療期 2 週目のスコアは有意に低下していた（p = 0.005）が、増量例では有意差はなかった。

表 2.7.3.3-11　増量例及び投与量固定例における総鼻症状スコアの治療期 2 週目（増量前）のベースラインからの変化量

区分	統計量				
	例数	平均値	標準偏差	平均の 95%信頼区間	対応のある t 検定
増量例	36	-0.415	1.268	(-0.844,0.014)	p=0.057
投与量固定例	36	-0.869	1.741	(-1.458,-0.280)	p=0.005

（4）　増量例及び投与量固定例における総鼻症状スコアの治療期 4 週目（増量前）のベースラインからの変化量

増量例 36 例は全例が治療期 4 週目までは非増量であった。増量例及び投与量固定例における総鼻症状スコアの治療期 4 週目（増量前）のベースラインからの変化量（平均値）は、増量例で-0.67（95%信頼区間：-1.15～-0.19）、投与量固定例で-1.42（95%信頼区間：-2.21～-0.63）であり、いずれも有意差が認められた（それぞれ p = 0.008、p＜0.001）。治療期 4 週目まで非増量だった増量例と比較して、投与量固定例の総鼻症状スコアの治療期 4 週目のベースラインからの変化量が大きかった。

（5）　増量例及び投与量固定例の総鼻症状スコアの推移

増量例及び投与量固定例における総鼻症状スコアの推移をそれぞれ図 2.7.3.3-2 及び図 2.7.3.3-3 に示した。

増量例及び投与量固定例のいずれにおいても総鼻症状スコアのベースラインからの低下が認められた。治療期 34 週後から治療期 40 週後（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にかけて変動が認められたものの、おおよそ安定して推移していた。被験者の多くが SAR を合併しており、特にスギに対する特異的 IgE 抗体定量検査結果がクラス 2 以上の被験者は 80%以上を占めていたため、スギ花粉飛散時期における SAR の影響が考えられた。

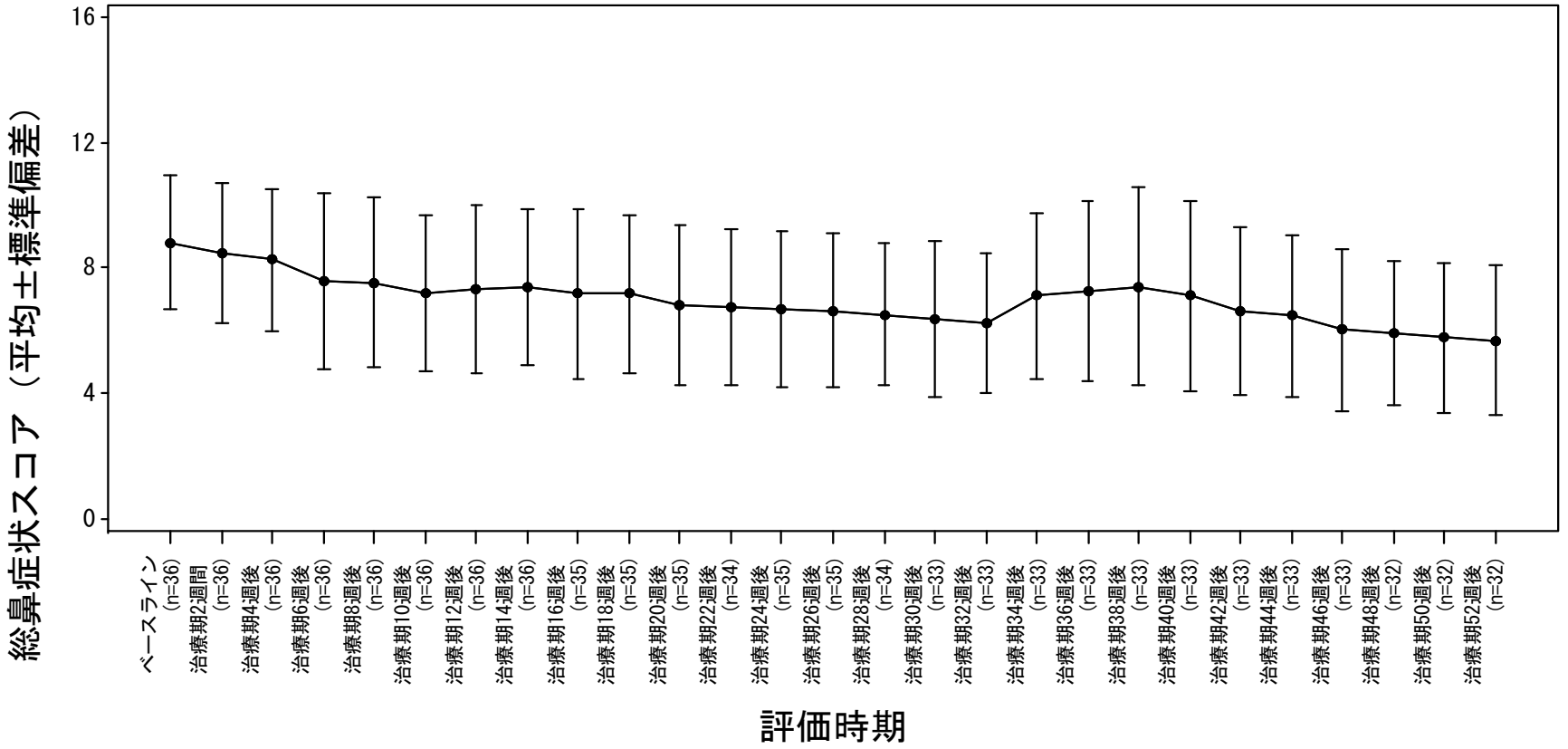


図 2.7.3.3-2　増量例の総鼻症状スコアの推移

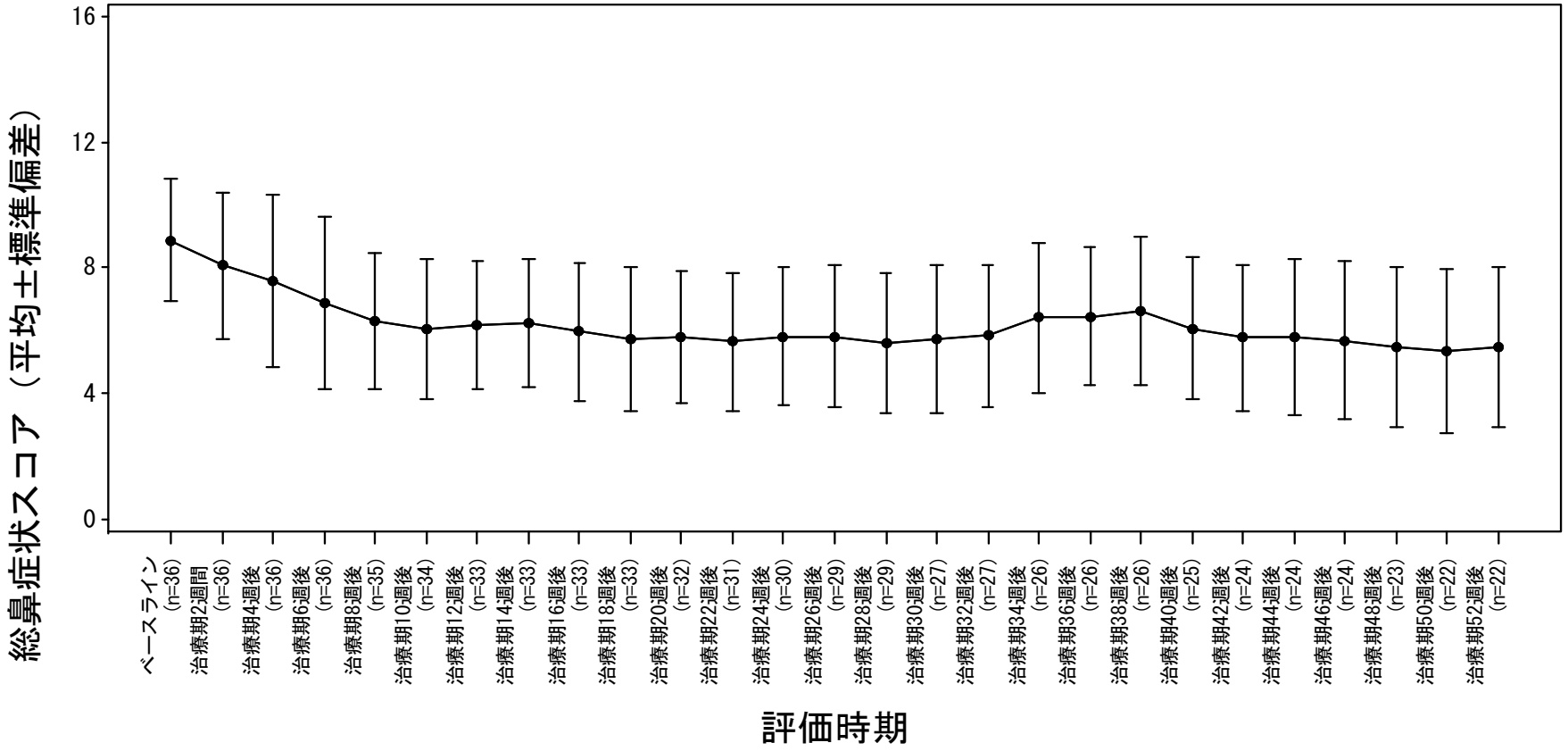


図 2.7.3.3-3　投与量固定例の総鼻症状スコアの推移

（6）　増量例における増量前後の総鼻症状スコア

増量例における増量前後の総鼻症状スコアを表 2.7.3.3-12 に示す。

増量前後のスコアについてはそれぞれ以下の値を用いて算出した。

・ 増量前 1 週間：増量判断前 7 日間の平均値

・ 増量後 2 週目：増量後 7 日～13 日後の 7 日間の平均値

増量例において、総鼻症状スコアは増量前の時点で一度はベースラインからの低下が認められたが、増量前 1 週間の時点はスコアの上昇が認められた。増量後 2 週目において、増量前 1 週間と総鼻症状スコアを比較したところ、-1.47（95%信頼区間：-2.26～-0.68）と有意な低下が認められ（p＜0.001）、またベースラインに対しても有意な低下が認められた（p＝0.002）。

表 2.7.3.3-12　増量例における増量前後の総鼻症状スコア

時期	記述統計量			95%信頼区間	対応のある t 検定
	例数	平均値	標準偏差		
ベースライン	36	8.824	2.110	-	-
増量前 1 週間	36	8.944	2.226	-	-
増量後 2 週目	36	7.476	2.987	-	-
増量前 1 週間のベースラインからの変化量	36	0.120	0.831	(-0.161,0.402)	p=0.391
増量後 2 週目のベースラインからの変化量	36	-1.348	2.360	(-2.146,-0.549)	p=0.002
増量後 2 週目の増量前 1 週間からの変化量	36	-1.468	2.329	(-2.256,-0.680)	p<0.001

（7）　増量例における増量前後の総眼症状スコア、総合症状スコア及び各症状スコア

総眼症状スコア、総合症状スコア及び各症状スコアのいずれにおいても、増量後は増量前に比べてベースラインに対して大きくスコアの低下を示した。

（8）　増量後に減量した被験者における増量及び減量前後の総鼻症状のベースラインからの変化量

増量後に減量した被験者における増量及び減量前後の総鼻症状のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-13 に示す。

増量後に減量した被験者 1 例においては、増量後から減量前にかけて症状スコアの低下が認められ、減量後においても増量前の症状スコアよりも改善した状態が続いた。

表 2.7.3.3-13　増量後に減量した被験者における増量及び減量前後の総鼻症状のベースラインからの変化量

被験者識別コード	増量開始時期(日)	増量期間(日)	1 回目			
			増量前 1 週間	増量後 2 週目	減量前 1 週間	減量後 2 週目
TK102-001-024	57	211	-0.762	-6.190	-11.190	-8.048

（9）　まとめ

PAR 患者におけるルパタジン 10 及び 20 mg の有効性の比較において、20 mg へ増量しなかった被験者（投与量固定例）の治療期 2 週目の総鼻症状スコアはベースラインに比べて、有意に低下

していた。増量例においては、総鼻症状スコアは増量前の時点で一度はベースラインからの有意な低下が認められたが、増量前 1 週間の時点ではスコアの上昇が認められた。増量後 2 週目において、増量前 1 週間と総鼻症状スコアを比較したところ、有意な低下が認められ、またベースラインに対しても有意な低下が認められた。以上より、ルパタジン 10 mg では十分な効果が得られなかった患者において、症状に応じて 20 mg まで増量することにより、期待される臨床上の効果が得られた。

2.7.3.3.2.3　類薬との比較

表 2.7.3.3-9 に示した通り、海外臨床試験において 4 成分、5 試験の実対照薬比較試験を実施した。実対照薬［以下、(試験用量：国内承認用量)］としては、セチリジン（10 mg：10 mg)、ロラタジン（10 mg：10 mg)、エバスチン（10 mg：5～10 mg)、ベポタスチンベシル酸塩（10 mg：10 mg）を用いた。いずれの試験も非劣性を検討したものではないが、以下の結果が得られた。

・ セチリジン（2.7.6.40）

TSS を主要評価項目とした。

投与 12 週間後の TSS のベースラインからの減少率は、ルパタジン 48%、セチリジン 45%、プラセボ 39%であり、ルパタジンはプラセボに比べて有意な減少が認められた。セチリジンとプラセボ、ルパタジンとセチリジンとの間に有意差はなかった。

・ セチリジン（2.7.6.43）

Pdmax1 を主要評価項目とした。

投与 4 週後の Pdmax1 は、ルパタジン 10 mg 40%、ルパタジン 20 mg 49.6%、セチリジン 10 mg 43%であり、三群共に、プラセボの 24.4%と比較して有意差が認められた。実薬群間に有意差はなかった。

・ ロラタジン（2.7.6.41）

Pdmax1 を主要評価項目とした。投与 4 週後の Pdmax1 では、ルパタジン 20 mg とプラセボの間のみ有意差が認められた。DTSSmean は、ルパタジン 10 mg で 3.9、ルパタジン 20 mg で 4.0、ロラタジン 10 mg で 4.0 及びプラセボで 5.1 であり、すべての群でプラセボとの有意差が認められた。実薬群間に有意差はなかった。

・ エバスチン（2.7.6.42）

Pdmax1 を主要評価項目とした。投与 4 週後の Pdmax1 では、ルパタジン及びエバスチン共にプラセボとの間に有意差はなかった。DTSSmean は、ルパタジンで 0.84、エバスチンで 0.82 及びプラセボで 1.03 であり、ルパタジン及びエバスチン共にプラセボとの有意差が認められた。実薬群間に有意差はなかった。

・ ベポタスチンベシル酸塩（2.7.6.44）

T4SS スコアを主要評価項目とした。投与 28 日目の朝につけた過去 12 時間の T4SS スコアでは、ルパタジン 10 mg とプラセボの間のみ有意差が認められた。ルパタジン 10 mg とベポタスチンベシル酸塩 10 mg との間に有意差はなかった。副次評価項目の患者の全般的印象において、ルパタジン群とベポタスチン群の間に有意差が認められた。

以上の通り、ルパタジンは、実対照薬と同様の結果が得られている。

2.7.3.3.3　海外有効性の併合データ

AR 海外試験のルパタジンの有効性評価を目的に、過去 12 時間評価により求めた TSS について併合解析を行った。併合解析の対象とした試験は、SAR の 4 試験（2.7.6.32、2.7.6.33、2.7.6.34 及び 2.7.6.35）及び PAR の 3 試験（2.7.6.41、2.7.6.42 及び 2.7.6.43）とした。これら 7 試験の組入れ症例数及び試験デザインは同様であり、データの併合は適切と考えられた。併合解析の対象とした投与期間は、SAR 試験では 2 週間、PAR 試験では 4 週間であった、SAR 試験の IC05RUP/4[redacted] 試験及び PAR 試験の IC06RUP/3[redacted] 試験は、投与期間がそれぞれ 4 週間及び 12 週間と長期であることから併合解析に含めなかった。

統計解析は、特に鼻症状（鼻汁、鼻そう痒感、鼻閉、くしゃみ）に注目し、主要評価項目である TSS（過去評価）のベースラインからの変化量について、各被験者のデータを用い、混合効果モデルにより行った。

有効性の主要評価項目について、試験及び試験と治療の交互作用を変量効果、治療を固定効果とした統計解析モデルにより、試験、治療及び試験と治療の交互作用の効果を評価した。また、共変量効果についても検討した。試験、治療、性別、年齢、性別と治療の交互作用、年齢と治療の交互作用に関する効果を引き出したモデルを用い、試験及び試験と治療の交互作用を変量効果、その他は固定効果として扱った。

上記の方法で SAR 及び PAR 試験における過去 12 時間評価による TSS（被験者が 4 段階で判定した総鼻症状スコア／鼻以外の症状の合計スコア）を併合解析した。SAR 患者のベースライン値は、PAR 及び SAR の疾患特性を反映し、PAR 患者と比べてアレルギー症状（くしゃみ、そう痒感、鼻汁等）の重症度が高かった。

有効性の主要評価項目に関する併合解析の結果を 2.7.3.6 項（表 2.7.3.6-13 及び表 2.7.3.6-14）に示す。

併合解析の結果、ルパタジン 10 mg は、プラセボよりも SAR（2 週間投与）及び PAR（4 週間投与）のアレルギー症状を軽減し、AR による鼻症状及び鼻以外の症状の緩和に有効であった。これらの結果は各試験の解析結果と一致した。また、併合解析に含めなかった IC06RUP/3[redacted] 試験では、ルパタジン 10 mg の 12 週間投与により、TSS はプラセボと比較して有意に減少した。SAR 及び PAR 試験の併合解析におけるプラセボの有効率は 40%程度であり、文献中の値とほぼ一致していた [4]。

SAR 試験（2.7.6.29、2.7.6.30 及び 2.7.6.32）、PAR 試験（2.7.6.39、2.7.6.41、2.7.6.42、2.7.6.43 及び 2.7.6.54）及び併合解析において、ルパタジン 10 mg とプラセボ間で有意差が認められた有効性評価項目をそれぞれ表 2.7.3.3-14 及び表 2.7.3.3-15 に示す。なお、UR/FC[redacted]/III-03、UR/FC[redacted]/III-04

及び UR/FC[redacted]/III-04 試験は、ルパタジン 10 mg とプラセボの比較を実施しなかったため、併合解析に含めなかった。

併合解析の結果、SAR 及び PAR 試験のいずれにおいても、ルパタジン 10 mg 群の総鼻症状スコアのベースラインから 2 及び 4 週目の変化量及び変化率はプラセボ群に対して有意であり、ルパタジン 10 mg は AR による鼻症状の緩和に有効であった。(表 2.7.3.3-14 及び表 2.7.3.3-15 参照)。

表 2.7.3.3-14　SAR 試験（投与期間：2 週間）においてルパタジン 10 mg 及びプラセボ間で有意差が認められた有効性評価項目：AR

	RD 477/21212		RD 477/22115		UR/FC[redacted]/III-01		併合データ	
	PP	ITT	PP	ITT	PP	ITT	PP	ITT
総症状スコア – 過去評価								
1 Week (day 7)	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y
2 Weeks (day 14)	N	N	N	N	Y	Y	N	N
変化量 Week 0-2	Y	Y	N	N	N	N	N	N
変化率 Week 0-2	Y	N	Y	N	Y	Y	Y	N
総鼻症状スコア – 過去評価								
1 Week (day 7)	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
2 Weeks (day 14)	Y	N	N	N	Y	Y	Y	Y
変化量 Week 0-2	Y	Y	Y	N	N	N	Y	Y
変化率 Week 0-2	Y	N	Y	N	Y	Y	Y	Y
DSS（変化率 Week 0-2）								
鼻汁	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y
鼻閉	N	N	N	N	N	N	N	N
くしゃみ	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
鼻内そう痒感	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y
眼のかゆみ	N	N	Y	N	Y	Y	Y	N
咽頭そう痒感	N	N	N	N	N	N	N	N
流涙	N	N	N	N	N	N	Y	N

Y = Yes（有意差あり）、N = No（有意差なし）

表 2.7.3.3-15 PAR 試験（投与期間：4 週間）においてルパタジン 10 mg 及びプラセボ間で有意差が認められた有効性評価項目：AR

	RD 477/21416		UR/FC[redacted]/III-01		UR/FC[redacted]/III-02		UR/FC[redacted]/III-03		IC01RUP/IV/[redacted]		併合データ	
	PP	ITT	PP	ITT	PP	ITT	PP	ITT	PP	ITT	PP	ITT
総症状スコア – 過去評価												
2 Weeks (day 14)	Y	Y	N	Y	N	N	Y	Y	N	N	Y	Y
4 Weeks (day 28)	N	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	N	Y
変化量 Week 0-2	N	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	N	N	Y	Y
変化率 Week 0-2	N	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y
変化量 Week 0-4	N	N	Y	Y	N	N	Y	Y	N	N	Y	Y
変化率 Week 0-4	N	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	N	Y	Y
総鼻症状スコア – 過去評価												
2 Weeks (day 14)	Y	Y	N	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y
4 Weeks (day 28)	N	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	N	Y	Y
変化量 Week 0-2	N	Y	N	N	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y
変化率 Week 0-2	N	N	N	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y
変化量 Week 0-4	N	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	N	Y	Y
変化率 Week 0-4	N	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y
DSS（Week 0-4）												
鼻汁	Y	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	N	Y	Y
鼻閉	N	N	N	Y	Y	Y	N	Y	N	N	N	N
くしゃみ	N	N	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
鼻内そう痒感	N	N	N	N	N	N	Y	Y	N	N	N	N
眼のかゆみ	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N

Y = Yes、有意差あり／N = No、有意差なし

2.7.3.3.4 部分集団における結果の比較：AR

小児被験者

SAR 及び PAR 患者を対象とした国内 2 試験（2.7.6.28 及び 2.7.6.50）において、それぞれ 108 例、14 例の小児患者（12～17 歳）にルパタジンが投与された。

年齢区分（12～17 歳／18～64 歳）における部分集団（2.7.6.28 及び 2.7.6.50）において、総鼻症状スコアはベースラインから同程度減少しており、小児患者と成人患者における本剤の有効性に使用上留意すべき程の違いはなかった。

AR 海外試験では 20[redacted] 年[redacted] 月時点で、患者及び健康被験者のべ 2448 例にルパタジンが投与された。そのうち 12 歳以上の小児被験者は 133 例であり、本剤の有効性は、海外においても国内と同様に小児患者と成人患者で目立った違いはなかった。

高齢者

高齢者を対象とした試験は実施していないが、SAR 海外試験（2.7.6.29、2.7.6.31、2.7.6.33 及び 2.7.6.35）及び PAR 海外試験（2.7.6.39、2.7.6.40、2.7.6.43、2.7.6.52 及び 2.7.6.54）において 65 歳超の被験者 40 例に 5～20 mg のルパタジンが投与された。高齢者における本剤の有効性に目立った違いはなかった。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析：AR

- ルパタジン 10 mg 及び 20 mg は、国内で実施した SAR を対象とした試験において、プラセボに対する優越性を示し、SAR に対する有効性が示された。
- ルパタジン 10 mg は、海外プラセボ対照 AR 試験においても国内臨床試験と同様の有効性を示し、薬物動態プロファイルの類似性も含めて、海外承認用量である 10 mg が国内での開始用量として妥当であると判断した。
- PAR に対する国内長期投与試験において、ルパタジン 10 mg の投与量固定例は総鼻症状スコアの有意な低下を示した。20 mg への増量例においては、10 mg の投与により一度は総鼻症状スコアの有意な低下を認めたがその後悪化し、20 mg へ増量することによりスコアの有意な低下を示した。このことから、10 mg では十分な効果が認められない患者にあっても症状に応じて 20 mg まで増量することにより、本剤に期待される臨床上の効果が得られることが確認された。
- ルパタジン 20 mg は国内で実施した SAR を対象とした試験において、投与前の症状スコアが高い患者群について、10 mg よりも有意に症状スコアを低下させ、海外においても同様の傾向が認められた。
- ルパタジン 10 mg 及び 20 mg は、国内で実施した SAR 及び PAR 試験において、12 歳以上の小児においても適切な用量であることが確認された。

以上より、ルパタジン 10 mg（症状に応じて 20 mg までの増量）の 1 日 1 回投与は、新たな第二世代抗ヒスタミン薬として 12 歳以上の SAR 又は PAR 患者への使用が適切と考えられた。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

該当しない

2.7.3.6 付録：AR

表 2.7.3.6-1 SAR 患者を対象とした有効性及び安全性試験（1/5）

実施施設数 実施国 試験番号	試験開始日 試験状況 日付 組入れ／計画時症例数 投与群ごとの症例数（無作為化／完了）	デザイン	治験薬、投与量、投与経路、投与法	目的	性別（男性／女性の割合） 平均年齢	投与期間	診断名、選択／除外基準	主要評価項目	結果	資料番号（参照先）	資料区分
4 施設 日本 **TK-041-0101**	20[redacted] 年[redacted] 月 完了 20[redacted] 年[redacted] 月 900/900 R10: 298/296 R20: 300/298 P: 302/299	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	ルパタジン 10 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジン 20 mg、経口、1 日 1 回。 プラセボ、経口、1 日 1 回。	SAR 患者にルパタジン 10 mg、20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 2 週間投与した時のルパタジンの有効性及び安全性について、プラセボを対照とした二重盲検無作為化並行群間比較試験により評価する。	50.8% M / 49.2% F 36.7 歳	3 週間（導入期：1 週間、治療期：2 週間）	2 年以上の SAR の既往を有する者。 試験開始前 3 日間において、総鼻症状スコアが 1 日平均 6（合計 18）以上。12～65 歳未満の男女。	治療期 2 週目の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量	ルパタジン 10 mg 及び 20 mg ＞プラセボ 安全性の結果については 2.7.4 を参照。	5.3.5.1.1ar (2.7.6.28)	評価
12 施設 イギリス **RD 477/21212**	19[redacted] 年[redacted] 月 完了 19[redacted] 年[redacted] 月 178/180 R10: 60/48 R20: 57/45 P: 57/42	II 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	ルパタジンフマル酸塩 10 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジンフマル酸塩 20 mg、経口、1 日 1 回。 プラセボ、経口、1 日 1 回。	SAR 患者に 2 用量のルパタジンフマル酸塩を投与したときの、有効性及び忍容性（安全性）をプラと比較し検討する。	68% M / 32% F 35 歳	2 週間	2 年以上の SAR の既往を有する者。 試験開始前の総鼻症状スコア 5 以上。18～65 歳の男女。	DTSSmean の平均値及び DTSSmax	ルパタジンフマル酸塩 10 mg ＞プラセボ ルパタジンフマル酸塩 20 mg ＞プラセボ ルパタジンフマル酸塩 10 mg = ルパタジンフマル酸塩 20 mg. ルパタジンフマル酸塩 20 mg 及び 10 mg 投与は、プラセボ投与よりも SAR による鼻及び眼症状の改善効果が認められた($p < 0.05$)。 安全性の結果については 2.7.4 を参照。	5.3.5.1.2ar (2.7.6.29)	参考

表 2.7.3.6-1 SAR 患者を対象とした有効性及び安全性試験（2/5）

実施施設数 実施国 試験番号	試験開始日 試験状況 日付 組入れ／計画時症例数 投与群ごとの症例数（無作為化／完了）	デザイン	治験薬、投与量、投与経路、投与法	目的	性別（男性／女性の割合） 平均年齢	投与期間	診断名、選択／除外基準	主要評価項目	結果	資料番号 （参照先）	資料区分
47 施設 イギリス **RD 477/22115**	19[redacted] 年[redacted] 月 完了 19[redacted] 年[redacted] 月 395/430 R2.5:77/67 R5: 80/73 R10: 74/67 R20: 85/72 P: 76/63	II 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	ルパタジン 2.5 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジン 5 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジン 10 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジン 20 mg、経口、1 日 1 回。 プラセボ、経口、1 日 1 回。	SAR 患者に 4 用量のルパタジンを投与したときの、有効性及び安全性をプラセボと比較検討する。	43% M/57% F 33 歳	2 週間	2 年以上の SAR の既往を有する者。 試験開始前の総鼻症状スコア 5 以上。16～65 歳の男女。	DTSSmean の平均値。SF36 を用いた QOL 評価。	ルパタジン (全用量)＞プラセボ 実薬群間に差は認められなかった。 安全性の結果については 2.7.4 を参照。	5.3.5.1.3ar (2.7.6.30)	参考
21 施設 スペイン **UR/FC[redacted]/III-01**	19[redacted] 年[redacted] 月 完了 19[redacted] 年[redacted] 月 250/240 R10:82/79 E10:85/83 P:83/81	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間	ルパタジン 10 mg、経口、1 日 1 回。 エバスチン 10 mg、経口、1 日 1 回。 プラセボ、経口、1 日 1 回	SAR 患者にルパタジンを投与したときの有効性及び安全性を実対照薬及びプラセボと比較検討する。	41% M/59%F 33 歳	2 週間	2 年以上の SAR の既往を有する者。 試験開始前の総鼻症状スコア 5 以上。12～65 歳の男女。	DTSSmean の平均値	ルパタジン 10 mg＞プラセボ ルパタジン 10 mg = エバスチン エバスチン = プラセボ 安全性の結果については 2.7.4 を参照。	5.3.5.1.5ar (2.7.6.32)	参考

表 2.7.3.6-1　SAR 患者を対象とした有効性及び安全性試験（3/5）

実施施設数 実施国 試験番号	試験開始日 試験状況 日付 組入れ／計画時症例数 投与群ごとの症例数（無作為化／完了）	デザイン	治験薬、投与量、投与経路、投与法	目的	性別（男性／女性の割合） 平均年齢	投与期間	診断名、選択／除外基準	主要評価項目	結果	資料番号（参照先）	資料区分
26 施設 スペイン **UR/FC[redacted]/III-03**	19[redacted] 年[redacted] 月 完了 19[redacted] 年[redacted] 月 373/369 R10:127/106 R20:124/102 C10:122/98	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間	ルパタジン 10 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジン 20 mg、経口、1 日 1 回。 セチリジン 10 mg、経口、1 日 1 回。	SAR 患者に 2 用量のルパタジンを投与したときの有効性及び安全性を実対照薬と比較して検討する。	50% M/ 50% F 31 歳	2 週間	2 年以上の SAR の既往を有する者。 試験開始前の総鼻症状スコア 5 以上。12～65 歳の男女。	DTSSmean の平均値	3 つの実薬は有効であったが、3 群間に有意差はなかった。 安全性の結果については 2.7.4 を参照。	5.3.5.1.6ar （2.7.6.33）	参考
36 施設 フランス **UR/FC[redacted]/III-04**	19[redacted] 年[redacted] 月 完了 19[redacted] 年[redacted] 月 347/347 R10:112/96 R20:111/94 L10:116/97	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間	ルパタジン 10 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジン 20 mg、経口、1 日 1 回。 ロラタジン 10 mg、経口、1 日 1 回。	SAR 患者にルパタジン 10 mg、20 mg を 1 日 1 回 2 週間投与したときの有効性を実対照薬と比較検討する。	51% M / 49% F 33 歳	2 週間	2 年以上の SAR の既往を有する者。 試験開始前の総鼻症状スコア 5 以上。12～65 歳の男女。	DTSSmean の平均値	3 つの実薬は有効であった。“くしゃみ”及び“鼻内そう痒感”は、ルパタジン 10 mg 及び 20 mg＞ロラタジン 10 mg の順で有効であった。	5.3.5.1.7ar （2.7.6.34）	参考
25 施設 南アフリカ **UR/FC[redacted]/III-04**	19[redacted] 年[redacted] 月 完了 19[redacted] 年[redacted] 月 332/324 R10:107/103 R20:112/108 L10:113/109	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間	ルパタジン 10 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジン 20 mg、経口、1 日 1 回。 ロラタジン 10 mg、経口、1 日 1 回。	SAR の標準治療であるロラタジンと比較したときの 2 用量のルパタジンの有効性及び安全性を検討する。	36% M/ 64% F 34 歳	2 週間	2 年以上の SAR の既往を有する者。試験開始前の総鼻症状スコア 5 以上。18 歳以上の男女。 SAR の既往を有する者。	DTSSmean の平均値	3 つの実薬は有効であった。安全性の結果については 2.7.4 を参照。	5.3.5.1.8ar （2.7.6.35）	参考

表 2.7.3.6-1　SAR 患者を対象とした有効性及び安全性試験（4/5）

実施施設数 実施国 試験番号	試験開始日 試験状況 日付 組入れ／計画時症例数 投与群ごとの症例数（無作為化／完了）	デザイン	治験薬、投与量、投与経路、投与法	目的	性別（男性／女性の割合） 平均年齢	投与期間	診断名、選択／除外基準	主要評価項目	結果	資料番号（参照先）	資料区分
26 施設: ルーマニア ポーランド フランス ドイツ スペイン **IC05RUP/4[redacted]**	20[redacted] 年 [redacted] 月 完了 20[redacted] 年 [redacted] 月 450/366 R10:126/108 DL5:125/104 P:128/108	IV 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間	ルパタジン 10 mg、経口、1 日 1 回。 デスロラタジン 5 mg、経口、1 日 1 回。 プラセボ、経口、1 日 1 回	SAR 患者にルパタジンを 4 週間投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較検討する。	50% M / 50% F 31 歳	4 週間	2 年以上の SAR の既往を有する 12 歳超の患者。	4 週間投与時の TSS のベースラインからの変化量	TSS は、ベースライン時と比較して、ルパタジン 10 mg で 46%、デスロラタジン 5 mg で 49%、プラセボで 37%減少し、ルパタジン 10 mg の TSS はプラセボと比較して効果が高かった。 安全性の結果については 2.7.4 を参照。	5.3.5.1.4ar （2.7.6.31）	参考
1 施設 オーストリア **IC04RUP/II[redacted]**	20[redacted] 年 [redacted] 月 完了 20[redacted] 年 [redacted] 月 45/36 R10:45/45 P:45/45	II 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー	ルパタジン 10 mg、経口、1 日 1 回 プラセボ、経口、 1 日 1 回	SAR 患者にルパタジンを投与したときの有効性をプラセボと比較検討する。	11% M / 89% F 25 歳	8 日間、2 期、14 日以上のウォッシュアウト期間	2 年以上の SAR 患者。18～45 歳の男女。	主観的評価による総鼻症状スコアのベースラインからの変化量	ルパタジン投与により、総鼻症状はプラセボよりも減少した。総鼻症状スコアは投与群間で有意差が認められた($p < 0.0001$)。 安全性の結果については 2.7.4 を参照。	5.3.5.1.9ar （2.7.6.36）	参考
1 施設 スペイン **UR/FC[redacted]/IB-02**	19[redacted] 年 [redacted] 月 完了 19[redacted] 年 [redacted] 月 25/20 R10:25/20 R20:25/20 R40:25/20 P:25/20	I-B 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー	ルパタジンフマル酸塩 10 mg、20 mg 及び 40 mg、経口、単回投与。プラセボ、経口、単回投与。	特異的アレルゲンによる経鼻負荷試験に対する反応を指標として、ルパタジンの有効性をプラセボと比較検討する。	60% M / 40% F 24 歳	5 週間（4 回の単回投与、10 日間のウォッシュアウト期間）	SAR 又は PAR を有する 18 歳超の男女。特異的アレルゲンに対する経鼻負荷試験及びプリックテスト陽性の者。	総症状スコア	ルパタジンフマル酸塩 40 mg とプラセボ、及びルパタジンフマル酸塩 40 mg と 20 mg の主要評価項目に差が認められた。	5.3.5.1.10ar （2.7.6.37）	参考

表 2.7.3.6-1　SAR 患者を対象とした有効性及び安全性試験（5/5）

実施施設数 実施国 試験番号	試験開始日 試験状況 日付 組入れ／計画時症例数 投与群ごとの症例数（無作為化／完了）	デザイン	治験薬、投与量、投与経路、投与法	目的	性別（男性／女性の割合） 平均年齢	投与期間	診断名、選択／除外基準	主要評価項目	結果	資料番号 （参照先）	資料区分
1 施設 スペイン **DC03/RUP/I[redacted]**	20[redacted] 年 [redacted] 月 完了 20[redacted] 年 [redacted] 月 21/20 R20:20/20 LC10:20/20 P:20/20	I 相、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、クロスオーバー	ルパタジン 20 mg、経口、1 日 1 回。 レボセチリジン 10 mg、経口、1 日 1 回。 プラセボ、経口、1 日 1 回。	1) PAF 誘発モデルの評価及びバリデーション 2) PAF 誘発モデルにおけるルパタジンの有効性	健康被験者： 50%M / 50%F 30 歳 AR 患者： 40%M / 60%F 30 歳	3 期（各期 5 日間）、15 日間以上のウォッシュアウト期間	プリックテスト陰性の健康被験者、又は 2 年を超える PAR 又は SAR の既往を有する者。18～45 歳の非喫煙者の男女。	T4SS の測定により、PAF 誘発後 30 分以降の鼻反応に対する阻害効果を評価する。	1) Likert Scale 及び VAS scale を用いた健康被験者及び AR 患者の PAF チャレンジ後の T4SS の群内比較では、ベースライン（30 分）に対する各測定時点（60 分、90 分、120 分、240 分）におけるスコアで有意な減少が認められた。 2) Likert Scale 及び VAS scale を用いた健康被験者及び AR 患者の PAF チャレンジ後の T4SS の群内比較（ルパタジン、レボセチリジン及びプラセボ）では、ベースライン（30 分）に対する各測定時点（60 分、90 分、120 分、240 分）におけるスコアで有意な減少が認められた。	5.3.5.1.11ar (2.7.6.38)	参考

R = ルパタジン、P = プラセボ、E = エバスチン、C = セチリジン、L = ロラタジン、DL = デスロラタジン、LC = レボセチリジン、M = 男性、F = 女性、AR = アレルギー性鼻炎、DTSSmean = 毎日の平均合計症状スコア、DTSSmax = 毎日の最大合計症状スコア、TSS = 総症状スコア、T4SS=鼻症状スコア（鼻閉、鼻汁、くしゃみ、鼻そう痒感）、PAF = 血小板活性化因子、SAR = 季節性アレルギー性鼻炎、VAS = 視覚的アナログ尺度

表 2.7.3.6-2 PAR 患者を対象とした有効性及び安全性試験（1/5）

実施施設数 実施国 試験番号	試験開始日 試験状況 日付 組入れ／目標症例数 投与群ごとの症例数（無作為化／完了）	デザイン	治験薬、投与量、投与経路、投与法	目的	性別（男性／女性の割合） 平均年齢	投与期間	診断名、選択／除外基準	主要評価項目	結果	資料番号（参照先）	資料区分
1 施設 日本 **TK-041-0102**	20[redacted] 年 [redacted] 月 完了 20[redacted] 年 [redacted] 月 72/72 R10: 72/54 （72 例中 36 例が治療期 2 週後以降に 20 mg に増量）	III 相、非盲検	ルパタジン 10 mg、経口、1 日 1 回。 プラセボ、経口、1 日 1 回。	PAR 患者にルパタジンの長期投与時における有効性と安全性を評価する。	56.9% M / 43.1%F 32.1 歳	治療期：最短 12 週間、最長 52 週間	PAR の既往を有し、治療期開始日以降 12 週間以上にわたり症状の継続が予想される者。試験開始前 3 日間において、総鼻症状スコアが 1 日平均 6（合計 18）以上。12～65 歳未満の男女。	治療期 2 週目の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量	総鼻症状スコアはベースラインに対して有意差が認められた（$p<0.001$）。	5.3.5.2.1 （2.7.6.50）	評価

表 2.7.3.6-2 PAR 患者を対象とした有効性及び安全性試験（2/5）

実施施設数 実施国 試験番号	試験開始日 試験状況 日付 組入れ／目標症例数 投与群ごとの症例数（無作為化／完了）	デザイン	治験薬、投与量、投与経路、投与法	目的	性別（男性／女性の割合） 平均年齢	投与期間	診断名、選択／除外基準	主要評価項目	結果	資料番号（参照先）	資料区分
25 施設 イギリス スペイン **RD 477/21416**	19[redacted] 年 [redacted] 月 完了 19[redacted] 年 [redacted] 月 248/180 R10:84/56 R20:82/38 P:82/50	II 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	ルパタジンフマル酸塩 10 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジンフマル酸塩 20 mg、経口、1 日 1 回。 プラセボ、経口、1 日 1 回。	PAR 患者に 2 用量のルパタジンフマル酸塩を投与したときの、有効性及び安全性をプラセボと比較検討する。	44% M / 56%F 40 歳	4 週間	12 箇月以上の PAR の既往を有する者。 試験開始前の総鼻症状スコア 5 以上。 18～65 歳の男女。	Pdmax1	ルパタジンフマル酸塩 10 mg 及び 20 mg＞プラセボ 安全性の結果については 2.7.4 を参照。	5.3.5.1.12ar (2.7.6.39)	参考
22 施設 ポーランド チェコ共和国 **UR/FC[redacted]/III-01**	19[redacted] 年 [redacted] 月 完了 19[redacted] 年 [redacted] 月 283/280 R10:73/65 R20:71/66 L10:70/67 P:69/67	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間	ルパタジン 10 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジン 20 mg、経口、1 日 1 回。 ロラタジン 10 mg、経口、1 日 1 回。 プラセボ、経口、1 日 1 回	PAR 患者に実薬（2 用量のルパタジン及び実対照薬のロラタジン）を投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較検討する。	47% M / 53% F 30 歳	4 週間	12 箇月以上の PAR の既往を有する者。 試験開始前の総鼻症状スコア 5 以上。 18～65 歳の男女。	Pdmax1	実薬投与群の 3 群＞プラセボ ルパタジン 20 mg とプラセボとの間に有意差が認められた。 安全性の結果については 2.7.4 を参照。	5.3.5.1.14ar (2.7.6.41)	参考

表 2.7.3.6-2 PAR 患者を対象とした有効性及び安全性試験（3/5）

実施施設数 実施国 試験番号	試験開始日 試験状況 日付 組入れ／目標症例数 投与群ごとの症例数（無作為化／完了）	デザイン	治験薬、投与量、投与経路、投与法	目的	性別（男性／女性の割合） 平均年齢	投与期間	診断名、選択／除外基準	主要評価項目	結果	資料番号（参照先）	資料区分
29 施設 スペイン **UR/FC[redacted]/III-02**	19[redacted] 年[redacted] 月 完了 20[redacted] 年[redacted] 月 223/240 R10:71/58 E10:79/74 P:73/69	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間	ルパタジン 10 mg、経口、1 日 1 回。 エバスチン 10 mg、経口、1 日 1 回。 プラセボ、経口、1 日 1 回。	PAR 患者にルパタジンを投与したときの有効性及び安全性を実対照薬及びプラセボと比較検討する。	48% M/ 53% F 28 歳	4 週間	12 箇月以上の PAR の既往を有する者。 試験開始前の総鼻症状スコア 5 以上。 12 歳超の男女。	Pdmax1	いずれの実薬群も有効であったが、プラセボとの有意差はなかった。 安全性の結果については 2.7.4 を参照。	5.3.5.1.15ar (2.7.6.42)	参考
50 施設 フランス **UR/FC[redacted]/III-03**	19[redacted] 年[redacted] 月 完了 19[redacted] 年[redacted] 月 308/280 R10:66/62 R20:72/63 C10:72/60 P:72/63	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間	ルパタジン 10 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジン 20 mg、経口、1 日 1 回。 セチリジン、10 mg、経口、1 日 1 回。 プラセボ、経口、1 日 1 回	PAR 患者にルパタジン 10 mg 及び 20 mg を 1 日 1 回、4 週間投与したときの有効性を実対照薬及びプラセボと比較検討する。	36% M / 64% F 32 歳	4 週間	12 箇月以上の PAR の既往を有する者。 試験開始前の総鼻症状スコア 5 以上。 18 歳超の男女。	Pdmax1	ルパタジン 10 mg、ルパタジン 20 mg 及びセチリジン 10 mg＞プラセボ 安全性の結果については 2.7.4 を参照。	5.3.5.1.16ar (2.7.6.43)	参考

表 2.7.3.6-2　PAR 患者を対象とした有効性及び安全性試験（4/5）

実施施設数 実施国 試験番号	試験開始日 試験状況 日付 組入れ／目標症例数 投与群ごとの症例数（無作為化／完了）	デザイン	治験薬、投与量、投与経路、投与法	目的	性別（男性／女性の割合） 平均年齢	投与期間	診断名、選択／除外基準	主要評価項目	結果	資料番号（参照先）	資料区分
1 施設 スペイン **IC01RUP/IV[redacted]**	20[redacted] 年[redacted] 月 完了 20[redacted] 年[redacted] 月 320/316 R10:213/189 P:107/91	IV 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	ルパタジン錠 10 mg、経口、1 日 1 回。 プラセボ、経口、1 日 1 回	PRA 患者にルパタジンを投与したときの有効性及び安全性をルパタジンと比較検討する。	58% M / 42% F 29 歳	4 週間	中等度から重度の PAR の既往を有する 12 歳超の男女。	TSS	Week 1 (p = 0.02)及び 1～14 日目(p = 0.04)の TSS は、プラセボと比較して、有意に改善した。 安全性の結果については 2.7.4 を参照。	5.3.5.4.2 (2.7.6.54)	参考
	294 R10:294/92	多施設共同、非盲検	ルパタジン錠 10 mg、経口、1 日 1 回	長期安全性及び忍容性を評価する。	58% M / 42% F 29 歳	12 箇月	中等度から重度の PAR の既往を有する 12 歳超の男女。	安全性の主要評価項目は、ルパタジン 10 mg の長期安全性及び忍容性とした。	1 年間の長期安全性試験において、ルパタジン 10 mg の忍容性は良好であった。		
33 施設 アルゼンチン チリ ルーマニア **IC06RUP/3[redacted]**	20[redacted] 年[redacted] 月 完了 20[redacted] 年[redacted] 月 736/510 R10:183/167 C10:175/151 P:185/161	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間	ルパタジン 10 mg、経口、1 日 1 回。 セチリジン 10 mg、経口、1 日 1 回。 プラセボ、経口、1 日 1 回。	PAR 患者にルパタジンを投与したときの有効性及び安全性をルパタジンと比較検討する。	35% M / 65% F 29 歳	12 週間	PAR の既往を有する 12 歳超の男女。	投与 12 週時の TSS のベースラインからの変化量（評価時点の症状評価）におけるプラセボとの群間比較	ルパタジン 10 mg の TSS は、プラセボと比較して有意に減少した（p = 0.008）。 12 週の投与期間で、ルパタジン 10 mg の TSS は 47.8%減少した。 安全性の結果については 2.7.4 を参照。	5.3.5.1.13ar (2.7.6.40)	参考

表 2.7.3.6-2 PAR 患者を対象とした有効性及び安全性試験（5/5）

実施施設数 実施国 試験番号	試験開始日 試験状況 日付 組入れ／目標症例数 投与群ごとの症例数（無作為化／完了）	デザイン	治験薬、投与量、投与経路、投与法	目的	性別（男性／女性の割合） 平均年齢	投与期間	診断名、選択／除外基準	主要評価項目	結果	資料番号（参照先）	資料区分
9 施設 韓国 **AGR_P3**	20[redacted] 年[redacted] 月 完了 20[redacted] 年[redacted] 月 330/330 R10:108/100 B10:111/102 P:111/104	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間	ルパタジン 10 mg、経口、1 日 1 回。 ベポタスチンベシル酸塩 10 mg、経口、1 日 2 回。 プラセボ、経口、1 日 2 回。	PAR 患者にルパタジンを投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較検討する。	45% M / 55% F 29 歳	4 週間	1 年以上前から PAR の既往歴を有する者。 Visit 2 において総鼻症状スコアが 5 以上の者。 満 12 歳以上の男女	投与 28 日目朝（過去 12 時間の症状）の T4SS スコアスコアのベースラインからの変化量	ルパタジン 10 mg＞プラセボ ルパタジン 10 mg = ベポタスチンベシル酸塩 10 mg 安全性の結果については 2.7.4 を参照。	5.3.5.1.17ar（2.7.6.44）	参考

R = ルパタジン、P = プラセボ、E = エバスチン、C = セチリジン、L = ロラタジン、B = ベポタスチンベシル酸塩、M = 男性、F = 女性、DSSS = 1 日の最重度症状スコア、Pdmax1 = 最重症症状スコアが 1 以下の日数の割合（%）、TSS=総症状スコア

表 2.7.3.6-3 部分集団解析（投与 2 週間の DTSSmean）（試験番号 RD 477/21212）（PP 解析対象集団）

部分集団の項目	区分	投与群	要約統計量						Placeboとの比較			Rupatadine 10 mgとの比較		
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	最小二乗平均の差[a]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[b]	最小二乗平均の差[c]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[d]
TNSSベースライン値①	9点未満	Placebo	39	0.929	0.543	0.12	0.827	2.29	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	34	0.686	0.667	0.01	0.482	2.86	-0.27	-0.56,0.01	0.061	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	27	0.561	0.356	0.08	0.462	1.20	-0.36	-0.66,-0.05	0.018	-0.08	-0.40,0.23	0.780
	9点以上	Placebo	11	1.497	0.612	0.79	1.250	2.37	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	20	1.121	0.524	0.43	1.013	2.10	-0.35	-0.77,0.07	0.114	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	18	0.810	0.520	0.13	0.813	2.04	-0.65	-1.08,-0.22	0.002	-0.30	-0.67,0.07	0.124
TNSSベースライン値②	5点以上7点未満	Placebo	20	0.941	0.562	0.17	0.830	2.29	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	13	0.566	0.756	0.08	0.306	2.86	-0.42	-0.88,0.05	0.088	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	11	0.493	0.397	0.08	0.401	1.20	-0.36	-0.86,0.14	0.190	0.06	-0.49,0.60	0.960
	7点以上9点未満	Placebo	19	0.916	0.538	0.12	0.827	2.12	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	21	0.759	0.613	0.01	0.561	2.03	-0.16	-0.54,0.21	0.519	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	16	0.607	0.330	0.16	0.569	1.20	-0.30	-0.70,0.10	0.168	-0.14	-0.53,0.26	0.649
	9点以上11点未満	Placebo	6	1.163	0.465	0.79	1.054	2.01	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	16	1.084	0.548	0.43	0.886	2.10	-0.11	-0.69,0.47	0.854	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	10	0.728	0.576	0.19	0.506	2.04	-0.41	-1.04,0.22	0.231	-0.30	-0.80,0.21	0.311
	11点以上	Placebo	5	1.898	0.545	0.98	2.095	2.37	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	4	1.272	0.447	0.66	1.390	1.64	-0.68	-1.41,0.05	0.068	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	8	0.912	0.458	0.13	1.064	1.34	-0.94	-1.56,-0.32	0.004	-0.26	-0.93,0.40	0.522

a：Rupatadine 10 mgとPlaceboの差、Rupatadine 20 mgとPlaceboの差を算出した。

b：Rupatadine 10 mgとPlacebo、Rupatadine 20 mgとPlaceboの群間比較。

c：Rupatadine 10 mgとRupatadine 20 mgの差を算出した。

d：Rupatadine 10 mgとRupatadine 20 mgの群間比較。

表 2.7.3.6-4 部分集団解析（投与 2 週間の DTSSmean）（試験番号 RD 477/22115）（PP 解析対象集団）（1/2）

部分集団の項目	区分	投与群	要約統計量						Placeboとの比較			Rupatadine 10 mgとの比較		
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	最小二乗平均の差[a]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[b]	最小二乗平均の差[c]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[d]
TNSSベースライン値①	9点未満	Placebo	43	0.974	0.475	0.19	0.946	2.16	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 2.5 mg	45	0.669	0.479	0.03	0.592	1.92	-0.35	-0.59,-0.11	0.001	-	-	-
		Rupatadine 5 mg	47	0.730	0.387	0.06	0.694	1.42	-0.27	-0.51,-0.04	0.017	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	44	0.724	0.528	0.03	0.635	2.16	-0.25	-0.49,-0.02	0.033	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	43	0.610	0.453	0.00	0.510	2.08	-0.35	-0.59,-0.12	0.001	-0.10	-0.34,0.14	0.681
	9点以上	Placebo	16	1.067	0.610	0.23	0.974	2.46	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 2.5 mg	17	0.772	0.413	0.23	0.719	1.60	-0.25	-0.64,0.14	0.299	-	-	-
		Rupatadine 5 mg	23	0.748	0.441	0.27	0.546	1.91	-0.25	-0.62,0.12	0.271	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	22	0.931	0.461	0.23	0.847	1.73	-0.10	-0.47,0.26	0.876	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	26	0.737	0.398	0.00	0.679	1.62	-0.29	-0.65,0.06	0.137	-0.19	-0.51,0.14	0.424
TNSSベースライン値②	5点以上7点未満	Placebo	20	0.910	0.363	0.19	0.962	1.46	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 2.5 mg	19	0.640	0.446	0.17	0.544	1.86	-0.28	-0.62,0.06	0.135	-	-	-
		Rupatadine 5 mg	24	0.634	0.350	0.06	0.587	1.32	-0.26	-0.58,0.07	0.157	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	21	0.808	0.526	0.07	0.658	2.16	-0.08	-0.41,0.26	0.941	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	21	0.578	0.476	0.00	0.469	2.08	-0.30	-0.63,0.04	0.098	-0.22	-0.55,0.11	0.290
	7点以上9点未満	Placebo	23	1.028	0.557	0.30	0.832	2.16	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 2.5 mg	26	0.690	0.509	0.03	0.689	1.92	-0.45	-0.79,-0.11	0.005	-	-	-
		Rupatadine 5 mg	23	0.831	0.405	0.09	0.878	1.42	-0.34	-0.70,0.01	0.061	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	23	0.647	0.529	0.03	0.454	1.85	-0.44	-0.79,-0.10	0.007	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	22	0.641	0.439	0.06	0.587	1.66	-0.43	-0.78,-0.09	0.009	0.01	-0.34,0.35	1.000

a：Rupatadine 2.5 mgとPlaceboの差、Rupatadine 5 mgとPlaceboの差、Rupatadine 10 mgとPlaceboの差、Rupatadine 20 mgとPlaceboの差を算出した。

b：Rupatadine 2.5 mgとPlacebo、Rupatadine 5 mgとPlacebo、Rupatadine 10 mgとPlacebo、Rupatadine 20 mgとPlaceboの群間比較。

c：Rupatadine 10 mgとRupatadine 20 mgの差を算出した。

d:Rupatadine 10 mgとRupatadine 20 mgの群間比較。

表 2.7.3.6-4 部分集団解析（投与 2 週間の DTSSmean）（試験番号 RD 477/22115）（PP 解析対象集団）（2/2）

部分集団の項目	区分	投与群	要約統計量						Placeboとの比較			Rupatadine 10 mgとの比較		
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	最小二乗平均の差[a]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[b]	最小二乗平均の差[c]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[d]
TNSSベースライン値②	9点以上11点未満	Placebo	10	1.025	0.558	0.37	0.926	2.04	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 2.5 mg	15	0.748	0.360	0.23	0.719	1.30	-0.25	-0.66,0.15	0.319	-	-	-
		Rupatadine 5 mg	20	0.706	0.454	0.27	0.543	1.91	-0.27	-0.66,0.12	0.244	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	16	0.826	0.414	0.23	0.780	1.59	-0.19	-0.59,0.22	0.567	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	19	0.770	0.368	0.14	0.648	1.62	-0.23	-0.62,0.16	0.358	-0.05	-0.39,0.30	0.992
	11点以上	Placebo	6	1.138	0.740	0.23	1.024	2.46	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 2.5 mg	2	0.949	0.924	0.30	0.949	1.60	-0.09	-1.40,1.21	0.999	-	-	-
		Rupatadine 5 mg	3	1.027	0.221	0.87	0.929	1.28	-0.19	-1.31,0.94	0.979	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	6	1.213	0.500	0.53	1.403	1.73	0.01	-0.91,0.93	1.000	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	7	0.648	0.490	0.00	0.709	1.24	-0.57	-1.47,0.33	0.305	-0.58	-1.45,0.29	0.270

a：Rupatadine 2.5 mgとPlaceboの差、Rupatadine 5 mgとPlaceboの差、Rupatadine 10 mgとPlaceboの差、Rupatadine 20 mgとPlaceboの差を算出した。

b：Rupatadine 2.5 mgとPlacebo、Rupatadine 5 mgとPlacebo、Rupatadine 10 mgとPlacebo、Rupatadine 20 mgとPlaceboの群間比較。

c：Rupatadine 10 mgとRupatadine 20 mgの差を算出した。

d:Rupatadine 10 mgとRupatadine 20 mgの群間比較。

表 2.7.3.6-5 部分集団解析（投与 2 週間の DTSSmean）（試験番号 UR/FC[redacted]/III-04）（ITT 解析対象集団）

部分集団の項目	区分	投与群	要約統計量						Loratadine 10 mgとの比較			Rupatadine 10 mgとの比較		
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	最小二乗平均の差[a]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[b]	最小二乗平均の差[c]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[d]
TNSSベースライン値①	9点未満	Loratadine 10 mg	80	0.844	0.500	0.09	0.795	2.00	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	81	0.863	0.472	0.05	0.802	2.48	0.03	-0.14,0.19	0.916	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	72	0.804	0.483	0.02	0.736	2.11	-0.06	-0.23,0.11	0.626	-0.09	-0.26,0.08	0.407
	9点以上	Loratadine 10 mg	36	1.118	0.463	0.24	1.058	1.90	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	30	1.091	0.759	0.14	0.754	2.91	-0.03	-0.36,0.29	0.962	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	37	0.943	0.563	0.10	0.940	2.07	-0.21	-0.51,0.10	0.237	-0.17	-0.49,0.15	0.376
TNSSベースライン値②	5点以上7点未満	Loratadine 10 mg	34	0.786	0.500	0.12	0.700	1.84	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	34	0.750	0.420	0.05	0.722	1.79	-0.02	-0.26,0.22	0.973	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	24	0.665	0.414	0.02	0.656	1.65	-0.14	-0.40,0.13	0.408	-0.12	-0.38,0.15	0.523
	7点以上9点未満	Loratadine 10 mg	46	0.886	0.501	0.09	0.834	2.00	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	47	0.945	0.495	0.06	0.868	2.48	0.06	-0.17,0.29	0.780	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	48	0.874	0.503	0.08	0.784	2.11	-0.02	-0.25,0.21	0.971	-0.08	-0.31,0.15	0.642
	9点以上11点未満	Loratadine 10 mg	29	1.095	0.480	0.24	1.005	1.90	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	22	1.018	0.672	0.32	0.714	2.47	-0.05	-0.40,0.30	0.928	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	25	0.955	0.551	0.10	0.923	2.07	-0.16	-0.50,0.18	0.459	-0.11	-0.48,0.25	0.705
	11点以上	Loratadine 10 mg	7	1.213	0.401	0.79	1.110	1.73	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	8	1.291	0.984	0.14	1.162	2.91	0.05	-0.82,0.91	0.988	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	12	0.917	0.610	0.12	1.065	1.96	-0.29	-1.08,0.50	0.594	-0.33	-1.11,0.44	0.495

a：Rupatadine 10 mgとLoratadine 10 mgの差、Rupatadine 20 mgとLoratadine 10 mgの差を算出した。

b：Rupatadine 10 mgとLoratadine 10 mg、Rupatadine 20 mgとLoratadine 10 mgの群間比較。

c：Rupatadine 10 mgとRupatadine 20 mgの差を算出した。

d：Rupatadine 10 mgとRupatadine 20 mgの群間比較。

表 2.7.3.6-6　部分集団解析（投与 2 週間の DTSSmean）（試験番号 UR/FC[redacted]/III-03）（ITT 解析対象集団）

部分集団の項目	区分	投与群	要約統計量						Cetirizine 10 mgとの比較			Rupatadine 10 mgとの比較		
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	最小二乗平均の差[a]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[b]	最小二乗平均の差[c]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[d]
TNSSベースライン値①	9点未満	Cetirizine 10 mg	85	0.702	0.431	0.04	0.643	1.79	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	80	0.621	0.359	0.00	0.603	1.73	-0.14	-0.28,0.00	0.043	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	79	0.719	0.489	0.01	0.632	2.35	-0.03	-0.17,0.10	0.801	0.11	-0.03,0.25	0.155
	9点以上	Cetirizine 10 mg	30	0.826	0.407	0.26	0.745	1.68	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	40	0.926	0.465	0.10	0.849	1.99	0.10	-0.14,0.34	0.544	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	41	0.901	0.550	0.07	0.760	2.31	0.12	-0.12,0.37	0.415	0.02	-0.20,0.25	0.966
TNSSベースライン値②	5点以上7点未満	Cetirizine 10 mg	48	0.597	0.426	0.04	0.446	1.59	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	43	0.541	0.315	0.05	0.546	1.17	-0.10	-0.28,0.07	0.337	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	40	0.567	0.342	0.01	0.569	1.32	-0.05	-0.22,0.13	0.788	0.06	-0.12,0.23	0.711
	7点以上9点未満	Cetirizine 10 mg	37	0.837	0.404	0.12	0.857	1.79	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	37	0.715	0.388	0.00	0.725	1.73	-0.16	-0.39,0.06	0.188	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	39	0.874	0.567	0.18	0.786	2.35	-0.02	-0.25,0.20	0.958	0.14	-0.08,0.36	0.277
	9点以上11点未満	Cetirizine 10 mg	26	0.826	0.403	0.26	0.745	1.68	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	25	0.942	0.403	0.10	0.974	1.68	0.14	-0.11,0.40	0.340	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	30	0.892	0.503	0.07	0.811	2.10	0.15	-0.10,0.39	0.293	0.01	-0.24,0.25	0.998
	11点以上	Cetirizine 10 mg	4	0.830	0.501	0.29	0.859	1.31	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	15	0.898	0.569	0.23	0.841	1.99	0.16	-0.60,0.92	0.809	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	11	0.925	0.690	0.22	0.735	2.31	0.17	-0.61,0.96	0.795	0.01	-0.54,0.56	0.998

a：Rupatadine 10 mgとCetirizine 10 mgの差、Rupatadine 20 mgとCetirizine 10 mgの差を算出した。

b：Rupatadine 10 mgとCetirizine 10 mg、Rupatadine 20 mgとCetirizine 10 mgの群間比較。

c：Rupatadine 10 mgとRupatadine 20 mgの差を算出した。

d：Rupatadine 10 mgとRupatadine 20 mgの群間比較。

表 2.7.3.6-7　部分集団解析（投与 2 週間の DTSSmean）（試験番号 UR/FC[redacted]/III-04）（ITT 解析対象集団）

部分集団の項目	区分	投与群	要約統計量						Loratadine 10 mgとの比較			Rupatadine 10 mgとの比較		
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	最小二乗平均の差[a]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[b]	最小二乗平均の差[c]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[d]
TNSSベースライン値①	9点未満	Loratadine 10 mg	79	0.559	0.440	0.03	0.469	2.43	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	59	0.537	0.361	0.03	0.510	1.48	0.03	-0.09,0.15	0.836	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	72	0.492	0.369	0.03	0.378	1.73	0.01	-0.10,0.13	0.944	-0.01	-0.13,0.11	0.961
	9点以上	Loratadine 10 mg	32	0.752	0.426	0.16	0.633	1.62	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	47	0.793	0.556	0.02	0.679	2.32	0.02	-0.18,0.21	0.974	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	40	0.590	0.447	0.02	0.469	2.16	-0.06	-0.26,0.15	0.741	-0.07	-0.26,0.11	0.586
TNSSベースライン値②	5点以上7点未満	Loratadine 10 mg	22	0.476	0.341	0.04	0.393	1.36	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	18	0.535	0.378	0.03	0.520	1.48	0.07	-0.11,0.26	0.563	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	31	0.410	0.310	0.03	0.321	1.23	0.02	-0.14,0.19	0.936	-0.05	-0.23,0.12	0.706
	7点以上9点未満	Loratadine 10 mg	57	0.591	0.471	0.03	0.480	2.43	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	41	0.537	0.358	0.03	0.510	1.37	0.01	-0.15,0.16	0.994	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	41	0.554	0.400	0.06	0.520	1.73	0.02	-0.14,0.17	0.956	0.01	-0.16,0.18	0.983
	9点以上11点未満	Loratadine 10 mg	25	0.676	0.362	0.22	0.566	1.44	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	30	0.747	0.501	0.05	0.612	1.75	0.10	-0.12,0.32	0.466	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	29	0.524	0.430	0.02	0.398	2.16	-0.07	-0.29,0.16	0.725	-0.17	-0.38,0.04	0.138
	11点以上	Loratadine 10 mg	7	1.022	0.552	0.16	0.949	1.62	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	17	0.875	0.650	0.02	0.969	2.32	-0.29	-0.72,0.14	0.216	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	11	0.764	0.464	0.13	0.770	1.76	-0.10	-0.57,0.36	0.808	0.18	-0.21,0.57	0.467

a：Rupatadine 10 mgとLoratadine 10 mgの差、Rupatadine 20 mgとLoratadine 10 mgの差を算出した。

b：Rupatadine 10 mgとLoratadine 10 mg、Rupatadine 20 mgとLoratadine 10 mgの群間比較。

c：Rupatadine 10 mgとRupatadine 20 mgの差を算出した。

d：Rupatadine 10 mgとRupatadine 20 mgの群間比較。

表 2.7.3.6-8 部分集団解析（投与 2 週目の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量）（試験番号 RD 477/21212）（ITT 解析対象集団）

部分集団の項目	区分	投与群	要約統計量						Placeboとの比較			Rupatadine 10 mgとの比較		
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	最小二乗平均の差[a]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[b]	最小二乗平均の差[c]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[d]
TNSSベースライン値①	9点未満	Placebo	35	-3.439	2.490	-8.00	-3.900	1.50	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	34	-4.295	2.738	-8.00	-5.000	5.60	-0.66	-1.93,0.60	0.397	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	30	-3.911	2.130	-6.93	-4.030	1.00	-0.47	-1.77,0.84	0.638	0.20	-1.12,1.51	0.921
	9点以上	Placebo	12	-4.392	2.717	-8.86	-4.381	0.42	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	17	-6.045	2.049	-8.75	-5.714	-1.33	-1.84	-3.93,0.26	0.092	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	18	-6.367	2.431	-10.25	-6.982	-1.90	-1.96	-3.98,0.06	0.059	-0.12	-2.03,1.79	0.985
TNSSベースライン値②	5点以上7点未満	Placebo	16	-2.389	2.358	-6.00	-2.500	1.50	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	14	-3.321	3.124	-6.00	-4.696	5.60	-0.92	-3.13,1.28	0.540	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	12	-3.001	2.119	-5.58	-3.321	1.00	-0.48	-3.01,2.05	0.875	0.44	-2.12,3.01	0.895
	7点以上9点未満	Placebo	19	-4.323	2.297	-8.00	-4.583	0.29	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	20	-4.977	2.270	-8.00	-5.286	0.36	-0.34	-1.94,1.26	0.845	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	18	-4.517	1.965	-6.93	-5.125	-1.50	0.01	-1.60,1.62	1.000	0.35	-1.24,1.93	0.836
	9点以上11点未満	Placebo	7	-4.675	3.399	-8.86	-6.071	0.42	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	14	-5.981	2.194	-8.75	-5.607	-1.33	-1.61	-4.32,1.11	0.289	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	9	-6.011	2.651	-8.79	-7.214	-1.90	-2.01	-5.04,1.03	0.223	-0.40	-2.96,2.16	0.914
	11点以上	Placebo	5	-3.996	1.625	-6.00	-3.833	-1.60	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	3	-6.341	1.461	-7.36	-7.000	-4.67	-2.22	-6.02,1.59	0.289	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	9	-6.722	2.290	-10.25	-5.750	-4.14	-2.81	-5.71,0.08	0.057	-0.59	-4.10,2.91	0.866

a：Rupatadine 10 mgとPlaceboの差、Rupatadine 20 mgとPlaceboの差を算出した。

b：Rupatadine 10 mgとPlacebo、Rupatadine 20 mgとPlaceboの群間比較。

c：Rupatadine 10 mgとRupatadine 20 mgの差を算出した。

d：Rupatadine 10 mgとRupatadine 20 mgの群間比較。

表 2.7.3.6-9 部分集団解析（投与 2 週目の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量）（試験番号 RD 477/22115）（ITT 解析対象集団）（1/2）

部分集団の項目	区分	投与群	要約統計量						Placeboとの比較			Rupatadine 10 mgとの比較		
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	最小二乗平均の差[a]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[b]	最小二乗平均の差[c]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[d]
TNSSベースライン値①	9点未満	Placebo	49	-2.241	2.504	-7.50	-2.571	4.00	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 2.5 mg	50	-3.698	2.642	-8.00	-3.964	2.83	-1.26	-2.41,-0.12	0.026	-	-	-
		Rupatadine 5 mg	52	-3.454	1.857	-7.25	-3.452	1.07	-1.20	-2.33,-0.06	0.035	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	47	-3.154	2.678	-8.00	-3.250	4.57	-0.96	-2.12,0.21	0.140	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	45	-3.667	2.441	-8.00	-3.750	3.21	-1.53	-2.71,-0.35	0.006	-0.58	-1.76,0.61	0.571
	9点以上	Placebo	18	-5.475	3.017	-9.71	-6.345	1.00	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 2.5 mg	20	-6.295	2.834	-9.86	-6.786	1.00	-0.92	-2.95,1.11	0.609	-	-	-
		Rupatadine 5 mg	25	-5.973	1.846	-8.50	-6.571	-1.50	-0.71	-2.64,1.23	0.760	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	23	-5.803	2.915	-10.75	-5.786	0.07	-0.23	-2.19,1.74	0.995	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	30	-6.134	2.467	-12.00	-5.917	-1.67	-0.75	-2.62,1.11	0.690	-0.53	-2.28,1.23	0.870
TNSSベースライン値②	5点以上7点未満	Placebo	24	-1.817	2.444	-4.75	-1.667	4.00	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 2.5 mg	21	-3.361	1.875	-6.00	-3.786	1.17	-1.47	-3.03,0.09	0.072	-	-	-
		Rupatadine 5 mg	25	-3.105	1.814	-5.83	-3.286	1.07	-1.27	-2.77,0.22	0.118	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	23	-1.750	2.570	-5.58	-2.500	4.57	-0.19	-1.73,1.35	0.994	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	23	-2.891	2.181	-6.00	-3.286	3.21	-1.33	-2.87,0.21	0.109	-1.14	-2.68,0.40	0.206
	7点以上9点未満	Placebo	25	-2.648	2.543	-7.50	-2.643	3.80	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 2.5 mg	29	-3.942	3.091	-8.00	-4.214	2.83	-1.20	-2.88,0.47	0.232	-	-	-
		Rupatadine 5 mg	27	-3.778	1.870	-7.25	-3.643	-0.86	-1.13	-2.82,0.56	0.288	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	24	-4.499	2.042	-8.00	-4.929	1.17	-1.82	-3.57,-0.08	0.037	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	22	-4.478	2.480	-8.00	-4.750	0.25	-1.84	-3.62,-0.06	0.040	-0.02	-1.82,1.78	1.000

a：Rupatadine 2.5 mgとPlaceboの差、Rupatadine 5 mgとPlaceboの差、Rupatadine 10 mgとPlaceboの差、Rupatadine 20 mgとPlaceboの差を算出した。

b：Rupatadine 2.5 mgとPlacebo、Rupatadine 5 mgとPlacebo、Rupatadine 10 mgとPlacebo、Rupatadine 20 mgとPlaceboの群間比較。

c：Rupatadine 10 mgとRupatadine 20 mgの差を算出した。

d：Rupatadine 10 mgとRupatadine 20 mgの群間比較。

表 2.7.3.6-9 部分集団解析（投与 2 週目の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量）（試験番号 RD 477/22115）（ITT 解析対象集団）（2/2）

部分集団の項目	区分	投与群	要約統計量						Placeboとの比較			Rupatadine 10 mgとの比較		
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	最小二乗平均の差[a]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[b]	最小二乗平均の差[c]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[d]
TNSSベースライン値②	9点以上11点未満	Placebo	12	-4.540	3.096	-8.57	-5.200	1.00	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 2.5 mg	15	-6.794	2.283	-9.86	-7.071	-2.42	-2.19	-4.31,-0.07	0.041	-	-	-
		Rupatadine 5 mg	21	-6.070	1.806	-8.50	-6.583	-1.50	-1.52	-3.50,0.46	0.176	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	16	-5.764	2.524	-9.36	-6.250	0.07	-1.04	-3.14,1.05	0.518	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	22	-5.497	2.038	-8.92	-5.619	-1.67	-1.08	-3.05,0.89	0.436	-0.04	-1.88,1.80	1.000
	11点以上	Placebo	6	-7.345	1.888	-9.71	-7.750	-4.00	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 2.5 mg	5	-4.800	4.025	-9.00	-6.786	1.00	2.36	-2.60,7.32	0.554	-	-	-
		Rupatadine 5 mg	4	-5.464	2.261	-8.07	-5.607	-2.57	1.77	-3.51,7.04	0.799	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	7	-5.893	3.900	-10.75	-3.714	-1.43	1.98	-2.73,6.69	0.652	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	8	-7.884	2.825	-12.00	-7.929	-4.21	-0.31	-4.75,4.13	0.999	-2.29	-6.57,2.00	0.455

a：Rupatadine 2.5 mgとPlaceboの差、Rupatadine 5 mgとPlaceboの差、Rupatadine 10 mgとPlaceboの差、Rupatadine 20 mgとPlaceboの差を算出した。

b：Rupatadine 2.5 mgとPlacebo、Rupatadine 5 mgとPlacebo、Rupatadine 10 mgとPlacebo、Rupatadine 20 mgとPlaceboの群間比較。

c：Rupatadine 10 mgとRupatadine 20 mgの差を算出した。

d：Rupatadine 10 mgとRupatadine 20 mgの群間比較。

表 2.7.3.6-10 部分集団解析（投与 2 週目の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量）（試験番号 UR/FC[redacted]/III-04）（ITT 解析対象集団）

部分集団の項目	区分	投与群	要約統計量						Loratadine 10 mgとの比較			Rupatadine 10 mgとの比較		
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	最小二乗平均の差[a]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[b]	最小二乗平均の差[c]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[d]
TNSSベースライン値①	9点未満	Loratadine 10 mg	68	-2.949	2.605	-7.42	-3.583	3.30	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	73	-3.014	2.241	-6.50	-3.500	4.33	-0.06	-0.92,0.80	0.983	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	62	-3.287	2.317	-7.08	-3.655	4.29	-0.26	-1.15,0.64	0.750	-0.20	-1.08,0.69	0.839
	9点以上	Loratadine 10 mg	29	-5.471	2.370	-9.67	-5.500	-2.00	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	26	-5.678	3.277	-11.43	-6.488	2.00	-0.19	-1.85,1.47	0.953	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	29	-6.802	2.551	-10.90	-6.750	-1.30	-1.27	-2.89,0.34	0.140	-1.09	-2.74,0.57	0.244
TNSSベースライン値②	5点以上7点未満	Loratadine 10 mg	30	-1.996	2.529	-6.00	-1.845	3.30	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	31	-2.295	2.147	-5.17	-2.833	4.33	-0.30	-1.63,1.02	0.827	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	22	-2.288	2.090	-5.33	-2.571	2.07	-0.31	-1.76,1.14	0.850	0.00	-1.45,1.44	1.000
	7点以上9点未満	Loratadine 10 mg	38	-3.702	2.440	-7.42	-3.929	1.92	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	42	-3.544	2.184	-6.50	-3.917	2.75	0.15	-1.00,1.30	0.940	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	40	-3.837	2.275	-7.08	-4.125	4.29	-0.14	-1.31,1.02	0.945	-0.29	-1.43,0.85	0.790
	9点以上11点未満	Loratadine 10 mg	22	-5.175	2.349	-9.67	-4.827	-2.00	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	18	-5.589	3.006	-8.50	-6.488	2.00	-0.14	-1.93,1.65	0.978	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	18	-6.062	1.954	-8.90	-6.208	-1.30	-0.61	-2.40,1.18	0.659	-0.47	-2.31,1.36	0.782
	11点以上	Loratadine 10 mg	7	-6.398	2.359	-9.58	-6.214	-2.50	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	8	-5.878	4.043	-11.43	-6.357	-0.14	1.12	-2.86,5.10	0.726	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	11	-8.013	3.023	-10.90	-9.071	-2.29	-1.32	-4.95,2.31	0.597	-2.44	-5.94,1.07	0.197

a：Rupatadine 10 mgとLoratadine 10 mgの差、Rupatadine 20 mgとLoratadine 10 mgの差を算出した。

b： Rupatadine 10 mgとLoratadine 10 mg、Rupatadine 20 mgとLoratadine 10 mgの群間比較。

c：Rupatadine 10 mgとRupatadine 20 mgの差を算出した。

d：Rupatadine 10 mgとRupatadine 20 mgの群間比較。

表 2.7.3.6-11 部分集団解析（投与 2 週目の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量）（試験番号 UR/FC[redacted]/III-03）（ITT 解析対象集団）

部分集団の項目	区分	投与群	要約統計量						Cetirizine 10 mgとの比較			Rupatadine 10 mgとの比較		
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	最小二乗平均の差[a]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[b]	最小二乗平均の差[c]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[d]
TNSSベースライン値①	9点未満	Cetirizine 10 mg	81	-2.877	2.385	-8.00	-3.083	3.50	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	75	-3.493	1.984	-8.00	-3.571	0.14	-0.52	-1.29,0.24	0.226	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	72	-3.307	2.245	-7.43	-3.500	2.57	-0.33	-1.10,0.45	0.552	0.20	-0.59,0.99	0.797
	9点以上	Cetirizine 10 mg	29	-5.939	2.375	-9.71	-6.100	-1.71	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	36	-5.761	2.727	-10.30	-6.042	0.36	0.71	-0.72,2.15	0.427	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	35	-5.617	2.891	-10.75	-6.417	1.00	0.38	-1.03,1.79	0.767	-0.33	-1.70,1.03	0.806
TNSSベースライン値②	5点以上7点未満	Cetirizine 10 mg	45	-2.346	2.434	-6.00	-3.000	3.50	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	41	-3.135	1.690	-6.00	-3.250	-0.07	-0.63	-1.67,0.40	0.295	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	36	-2.989	2.068	-6.00	-3.286	2.57	-0.56	-1.61,0.49	0.388	0.07	-1.00,1.14	0.984
	7点以上9点未満	Cetirizine 10 mg	36	-3.540	2.177	-8.00	-3.363	-0.17	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	34	-3.926	2.238	-8.00	-4.036	0.14	-0.34	-1.54,0.87	0.758	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	36	-3.624	2.396	-7.43	-3.869	2.07	-0.04	-1.23,1.15	0.996	0.30	-0.91,1.50	0.801
	9点以上11点未満	Cetirizine 10 mg	25	-5.775	2.211	-9.64	-5.786	-1.71	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	22	-5.150	2.346	-9.50	-5.464	0.36	0.66	-0.79,2.11	0.492	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	27	-5.213	2.740	-9.07	-5.429	1.00	0.24	-1.16,1.63	0.900	-0.42	-1.86,1.01	0.726
	11点以上	Cetirizine 10 mg	4	-6.964	3.449	-9.71	-8.071	-2.00	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	14	-6.720	3.084	-10.30	-7.000	-1.00	0.25	-4.01,4.50	0.984	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	8	-6.979	3.153	-10.75	-7.208	0.00	-0.01	-4.59,4.56	1.000	-0.26	-3.69,3.16	0.978

a：Rupatadine 10 mgとCetirizine 10 mgの差、Rupatadine 20 mgとCetirizine 10 mgの差を算出した。

b：Rupatadine 10 mgとCetirizine 10 mg、Rupatadine 20 mgとCetirizine 10 mgの群間比較。

c：Rupatadine 10 mgとRupatadine 20 mgの差を算出した。

d：Rupatadine 10 mgとRupatadine 20 mgの群間比較。

表 2.7.3.6-12 部分集団解析（投与 2 週目の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量）（試験番号 UR/FC[redacted]/III-04）（ITT 解析対象集団）

部分集団の項目	区分	投与群	要約統計量						Loratadine 10 mgとの比較			Rupatadine 10 mgとの比較		
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	最小二乗平均の差[a]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[b]	最小二乗平均の差[c]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[d]
TNSSベースライン値①	9点未満	Loratadine 10 mg	79	-4.742	2.280	-8.00	-5.143	3.93	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	57	-4.838	2.063	-8.00	-5.071	2.00	-0.06	-0.80,0.69	0.980	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	70	-4.625	1.815	-7.86	-4.887	0.29	-0.10	-0.81,0.60	0.928	-0.05	-0.81,0.71	0.986
	9点以上	Loratadine 10 mg	31	-6.760	2.209	-9.92	-7.000	-1.29	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	47	-7.606	2.602	-12.00	-7.857	-1.14	-0.76	-1.95,0.43	0.260	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	39	-7.473	2.157	-10.64	-7.571	-1.14	-0.77	-2.01,0.46	0.273	-0.01	-1.14,1.11	1.000
TNSSベースライン値②	5点以上7点未満	Loratadine 10 mg	22	-3.617	1.825	-5.71	-4.143	0.50	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	17	-3.537	2.363	-6.00	-4.417	2.00	0.18	-1.17,1.54	0.934	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	29	-3.981	1.625	-6.00	-4.214	0.29	-0.44	-1.62,0.74	0.612	-0.62	-1.90,0.66	0.432
	7点以上9点未満	Loratadine 10 mg	57	-5.176	2.302	-8.00	-5.714	3.93	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	40	-5.391	1.664	-8.00	-5.536	-1.29	-0.15	-1.06,0.75	0.907	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	41	-5.080	1.822	-7.86	-5.583	-0.50	0.11	-0.79,1.00	0.952	0.26	-0.71,1.23	0.773
	9点以上11点未満	Loratadine 10 mg	24	-6.649	2.390	-9.50	-7.071	-1.29	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	30	-7.102	2.078	-10.00	-7.357	-1.83	-0.51	-1.80,0.78	0.567	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	28	-7.305	2.062	-10.00	-7.500	-1.14	-0.98	-2.32,0.36	0.179	-0.46	-1.73,0.80	0.625
	11点以上	Loratadine 10 mg	7	-7.141	1.506	-9.92	-7.000	-5.43	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	17	-8.495	3.212	-12.00	-10.214	-1.14	-1.33	-4.22,1.55	0.448	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	11	-7.899	2.433	-10.64	-8.071	-2.25	-0.75	-3.82,2.32	0.779	0.58	-1.94,3.10	0.824

a：Rupatadine 10 mgとLoratadine 10 mgの差、Rupatadine 20 mgとLoratadine 10 mgの差を算出した。

b：Rupatadine 10 mgとLoratadine 10 mg、Rupatadine 20 mgとLoratadine 10 mgの群間比較。

c：Rupatadine 10 mgとRupatadine 20 mgの差を算出した。

d：Rupatadine 10 mgとRupatadine 20 mgの群間比較。

表 2.7.3.6-13 SAR 患者における臨床的有効性（投与期間：2 週間）：ITT 解析対象集団（1/9）

試験	投与群	ベースライン	Week 1	Week 2	変化量 Week 0-2	変化率 Week 0-2
総症状スコア						
RD 477/21212	プラセボ	12.07 ± 3.08 (61)	8.36 ± 4.46 (57)	5.64 ± 4.12 (47)	-6.41 ± 3.90 (47)	-52.85 ± 31.91 (47)
	ルパタジンフマル酸塩 10 mg	12.66 ± 3.13 (62) p = 0.290	6.16 ± 4.63 (59) p = 0.010	4.61 ± 4.24 (51) p = 0.227	-8.12 ± 4.54 (51) p = 0.049	-64.19 ± 33.24 (51) p = 0.089
	ルパタジンフマル酸塩 20 mg	12.37 ± 3.71 (57)	5.14 ± 3.14 (57)	4.48 ± 3.22 (48)	-8.02 ± 4.56 (48)	-61.08 ± 35.99 (48)
RD 477/22115	プラセボ	12.23 ± 3.44 (74)	1.10 ± 0.58 (74)	1.01 ± 0.60 (67)	-11.04 ± 3.35 (67)	-91.23 ± 5.28 (67)
	ルパタジン 2.5 mg	12.43 ± 3.10 (76)	0.80 ± 0.51 (76)	0.73 ± 0.63 (70)	-11.68 ± 2.87 (70)	-94.09 ± 4.57 (70)
	ルパタジン 5 mg	12.38 ± 3.16 (79)	0.79 ± 0.50 (79)	0.74 ± 0.46 (77)	-11.63 ± 3.07 (77)	-93.94 ± 3.63 (77)
	ルパタジン 10 mg	12.22 ± 3.59 (72) p = 0.990	0.77 ± 0.46 (72) p＜0.001	0.83 ± 0.62 (70) p = 0.101	-11.28 ± 3.49 (70) p = 0.679	-92.78 ± 5.63 (70) p = 0.099
	ルパタジン 20 mg	12.27 ± 3.76 (81)	0.68 ± 0.48 (81)	0.70 ± 0.51 (75)	-11.47 ± 3.60 (75)	-93.83 ± 5.14 (75)
UR/FC[redacted]/III-01	プラセボ	11.21 ± 3.44 (81)	0.88 ± 0.49 (81)	0.75 ± 0.52 (73)	-10.49 ± 3.40 (73)	-92.88 ± 5.12 (73)
	ルパタジン 10 mg	10.29 ± 2.75 (79) p = 0.064	0.58 ± 0.39 (78) p＜0.001	0.49 ± 0.36 (72) p＜0.001	-9.54 ± 2.47 (72) p = 0.055	-95.01 ± 3.70 (72) p = 0.005
	エバスチン 10 mg	11.88 ± 3.54 (83)	0.76 ± 0.49 (82)	0.66 ± 0.53 (76)	-11.35 ± 3.53 (76)	-94.32 ± 4.68 (76)
UR/FC[redacted]/III-03 [a]	ルパタジン 10 mg	11.52 ± 3.39 (124)	0.74 ± 0.44 (120)	0.68 ± 0.46 (111)	-10.67 ± 3.15 (111)	-93.87 ± 3.77 (111)
	ルパタジン 20 mg	11.17 ± 3.40 (121)	0.80 ± 0.50 (120)	0.72 ± 0.56 (107)	-10.35 ± 3.22 (107)	-93.41 ± 5.01 (107)
	セチリジン 10 mg	10.42 ± 3.59 (117)	0.76 ± 0.44 (115)	0.71 ± 0.48 (110)	-9.71 ± 3.47 (110)	-92.78 ± 5.17 (110)
UR/FC[redacted]/III-04 [a]	ルパタジン 10 mg	11.37 ± 3.29 (112)	6.89 ± 4.00 (111)	5.54 ± 4.25 (99)	-5.77 ± 4.44 (99)	-50.06 ± 34.40 (99)
	ルパタジン 20 mg	12.23 ± 3.19 (111)	6.29 ± 3.74 (109)	4.83 ± 3.36 (91)	-7.35 ± 4.64 (91)	-57.62 ± 32.13 (91)
	ロラタジン 10 mg	11.63 ± 3.17 (116)	6.77 ± 3.57 (116)	5.74 ± 3.81 (97)	-5.75 ± 4.56 (97)	-47.35 ± 38.39 (97)
UR/FC[redacted]/III-04 [a]	ルパタジン 10 mg	12.59 ± 3.41 (107)	5.65 ± 4.04 (106)	3.42 ± 3.17 (104)	-9.24 ± 4.32 (104)	-71.83 ± 24.74 (104)
	ルパタジン 20 mg	11.25 ± 3.32 (112)	4.27 ± 3.04 (112)	3.07 ± 2.86 (109)	-8.15 ± 3.88 (109)	-72.00 ± 25.53 (109)
	ロラタジン 10 mg	11.72 ± 3.28 (112)	5.17 ± 3.24 (111)	3.49 ± 3.33 (110)	-8.22 ± 4.22 (110)	-69.38 ± 28.10 (110)
併合データ（総症状スコア）	プラセボ [b]	11.80 ± 3.36 (216)	2.97 ± 4.03 (212)	2.07 ± 2.95 (187)	-9.66 ± 3.98 (187)	-82.23 ± 23.74 (187)
	ルパタジン 10 mg [b]	11.63 ± 3.32 (213) p = 0.604	2.22 ± 3.50 (209) p = 0.044	1.70 ± 2.82 (193) p = 0.213	-9.79 ± 3.68 (193) p = 0.733	-86.06 ± 21.86 (193) p = 0.103

表 2.7.3.6-13　SAR 患者における臨床的有効性（投与期間：2 週間）：ITT 解析対象集団（2/9）

総鼻症状スコア						
RD 477/21212	プラセボ	7.46 ± 1.80 (61)	5.33 ± 2.61 (57)	3.85 ± 2.71 (47)	-3.68 ± 2.55 (47)	-49.05 ± 34.34 (47)
	ルパタジンフマル酸塩 10 mg	7.77 ± 1.63 (62) p = 0.312	3.83 ± 2.69 (59) p = 0.003	2.89 ± 2.44 (51) p = 0.067	-4.88 ± 2.64 (51) p = 0.025	-62.62 ± 34.80 (51) p = 0.055
	ルパタジンフマル酸塩 20 mg	7.93 ± 2.14 (57)	3.54 ± 2.14 (57)	3.15 ± 2.24 (48)	-4.83 ± 2.53 (48)	-60.06 ± 28.42 (48)
RD 477/22115	プラセボ	7.68 ± 1.90 (74)	4.81 ± 2.25 (74)	4.43 ± 2.50 (67)	-3.11 ± 3.00 (67)	-38.60 ± 36.74 (67)
	ルパタジン 2.5 mg	7.71 ± 1.70 (76)	3.55 ± 2.27 (76)	3.30 ± 2.73 (70)	-4.44 ± 2.93 (70)	-56.67 ± 34.29 (70)
	ルパタジン 5 mg	7.62 ± 1.73 (79)	3.55 ± 2.23 (79)	3.36 ± 1.92 (77)	-4.27 ± 2.19 (77)	-55.38 ± 25.51 (77)
	ルパタジン 10 mg	7.79 ± 2.08 (72) p = 0.725	3.59 ± 2.10 (72) p = 0.001	3.73 ± 2.63 (70) p = 0.116	-4.02 ± 3.01 (70) p = 0.077	-49.43 ± 37.90 (70) p = 0.092
	ルパタジン 20 mg	7.90 ± 2.04 (81)	3.04 ± 2.13 (81)	3.19 ± 2.26 (75)	-4.65 ± 2.72 (75)	-58.19 ± 30.61 (75)
UR/FC[redacted]/III-01	プラセボ	7.96 ± 2.00 (81)	4.53 ± 2.37 (81)	3.97 ± 2.44 (73)	-4.00 ± 2.77 (73)	-48.64 ± 31.70 (73)
	ルパタジン 10 mg	7.37 ± 1.59 (79) p = 0.039	3.12 ± 2.05 (78) p＜0.001	2.72 ± 1.96 (72) p = 0.001	-4.55 ± 2.07 (72) p = 0.184	-62.56 ± 26.54 (72) p＜0.005
	エバスチン 10 mg	8.00 ± 1.84 (83)	3.80 ± 2.21 (82)	3.34 ± 2.44 (76)	-4.66 ± 2.80 (76)	-57.35 ± 32.54 (76)
UR/FC[redacted]/III-03 [a]	ルパタジン 10 mg	7.81 ± 2.02 (124)	3.71 ± 1.96 (120)	3.53 ± 2.20 (111)	-4.23 ± 2.48 (111)	-53.82 ± 27.08 (111)
	ルパタジン 20 mg	7.69 ± 1.87 (121)	4.05 ± 2.14 (120)	3.57 ± 2.47 (107)	-4.06 ± 2.69 (107)	-52.51 ± 32.27 (107)
	セチリジン 10 mg	7.28 ± 1.82 (117)	3.78 ± 2.02 (115)	3.59 ± 2.31 (110)	-3.68 ± 2.73 (110)	-49.01 ± 34.71 (110)
UR/FC[redacted]/III-04 [a]	ルパタジン 10 mg	7.58 ± 1.77 (112)	4.72 ± 2.43 (111)	3.87 ± 2.64 (99)	-3.71 ± 2.80 (99)	-48.03 ± 33.32 (99)
	ルパタジン 20 mg	7.93 ± 1.84 (111)	4.32 ± 2.42 (109)	3.47 ± 2.23 (91)	-4.41 ± 2.89 (91)	-53.68 ± 31.67 (91)
	ロラタジン 10 mg	7.71 ± 1.77 (116)	4.64 ± 2.29 (116)	3.99 ± 2.45 (97)	-3.70 ± 2.78 (97)	-46.57 ± 35.28 (97)
UR/FC[redacted]/III-04 [a]	ルパタジン 10 mg	8.37 ± 1.83 (107)	3.66 ± 2.40 (106)	2.32 ± 2.15 (104)	-6.09 ± 2.69 (104)	-71.34 ± 26.86 (104)
	ルパタジン 20 mg	7.82 ± 1.85 (112)	2.91 ± 1.87 (112)	2.19 ± 1.85 (109)	-5.64 ± 2.37 (109)	-71.47 ± 23.66 (109)
	ロラタジン 10 mg	7.80 ± 1.66 (112)	3.50 ± 2.07 (111)	2.49 ± 2.22 (110)	-5.31 ± 2.43 (110)	-68.00 ± 28.64 (110)
併合データ（総鼻症状スコア）	プラセボ [b]	7.72 ± 1.91 (216)	4.84 ± 2.40 (212)	4.10 ± 2.53 (187)	-3.60 ± 2.82 (187)	-45.15 ± 34.40 (187)
	ルパタジン 10 mg [b]	7.63 ± 1.79 (213) p = 0.602	3.48 ± 2.28 (209) p＜0.001	3.13 ± 2.38 (193) p＜0.001	-4.44 ± 2.60 (193) p = 0.003	-57.82 ± 33.65 (193) p＜0.001

表 2.7.3.6-13 SAR 患者における臨床的有効性（投与期間：2 週間）：ITT 解析対象集団（3/9）

鼻汁						
RD 477/21212	プラセボ	1.92 ± 0.88 (61)	1.41 ± 0.78 (57)	1.07 ± 0.82 (47)	-0.91 ± 1.02 (47)	-44.78 ± 45.75 (44)
	ルパタジンフマル酸塩 10 mg	2.03 ± 0.79 (62) p = 0.450	0.88 ± 0.76 (59) p＜0.001	0.64 ± 0.66 (51) p = 0.005	-1.40 ± 0.91 (51) p = 0.014	-65.71 ± 47.34 (49) p = 0.033
	ルパタジンフマル酸塩 20 mg	1.93 ± 0.80 (57)	0.82 ± 0.75 (56)	0.79 ± 0.76 (48)	-1.13 ± 0.77 (48)	-62.06 ± 31.17 (46)
RD 477/22115	プラセボ	2.05 ± 0.79 (74)	1.18 ± 0.67 (74)	1.09 ± 0.74 (67)	-0.91 ± 1.04 (67)	-44.52 ± 44.79 (64)
	ルパタジン 2.5 mg	1.97 ± 0.77 (76)	0.93 ± 0.67 (76)	0.85 ± 0.76 (70)	-1.10 ± 0.98 (70)	-52.01 ± 47.33 (67)
	ルパタジン 5 mg	1.95 ± 0.77 (79)	0.86 ± 0.69 (79)	0.80 ± 0.62 (77)	-1.16 ± 0.89 (77)	-55.01 ± 38.34 (75)
	ルパタジン 10 mg	2.06 ± 0.79 (72) p = 0.991	0.89 ± 0.64 (72) p = 0.008	0.99 ± 0.76 (70) p = 0.427	-1.04 ± 0.96 (70) p = 0.444	-49.65 ± 42.16 (68) p = 0.500
	ルパタジン 20 mg	2.00 ± 0.82 (81)	0.77 ± 0.62 (81)	0.77 ± 0.64 (75)	-1.23 ± 0.85 (75)	-60.70 ± 32.53 (72)
UR/FC[redacted]/III-01	プラセボ	2.11 ± 0.79 (81)	1.31 ± 0.71 (81)	1.20 ± 0.70 (73)	-0.91 ± 0.94 (73)	-42.17 ± 36.68 (70)
	ルパタジン 10 mg	2.03 ± 0.70 (79) p = 0.468	0.86 ± 0.70 (78) p＜0.001	0.78 ± 0.68 (72) p = 0.008	-1.21 ± 0.80 (72) p = 0.043	-58.69 ± 37.64 (72) p = 0.009
	エバスチン 10 mg	2.14 ± 0.72 (83)	0.97 ± 0.63 (82)	0.94 ± 0.72 (76)	-1.21 ± 0.95 (76)	-51.95 ± 46.68 (75)
UR/FC[redacted]/III-03 [a]	ルパタジン 10 mg	1.95 ± 0.83 (124)	0.99 ± 0.64 (119)	1.00 ± 0.68 (111)	-0.95 ± 0.94 (111)	-42.85 ± 46.77 (107)
	ルパタジン 20 mg	1.88 ± 0.83 (121)	1.05 ± 0.68 (120)	0.97 ± 0.72 (107)	-0.87 ± 1.05 (107)	-44.62 ± 47.71 (100)
	セチリジン 10 mg	2.06 ± 0.66 (117)	1.04 ± 0.70 (115)	1.05 ± 0.77 (110)	-1.02 ± 0.86 (110)	-47.69 ± 37.56 (110)
UR/FC[redacted]/III-04 [a]	ルパタジン 10 mg	2.13 ± 0.70 (112)	1.30 ± 0.74 (111)	1.14 ± 0.85 (98)	-1.00 ± 1.05 (98)	-40.93 ± 49.91 (96)
	ルパタジン 20 mg	2.13 ± 0.68 (111)	1.15 ± 0.73 (108)	1.00 ± 0.76 (91)	-1.11 ± 0.92 (91)	-50.39 ± 39.62 (89)
	ロラタジン 10 mg	2.13 ± 0.69 (116)	1.23 ± 0.74 (116)	1.11 ± 0.77 (97)	-1.05 ± 0.93 (97)	-47.96 ± 38.22 (96)
UR/FC[redacted]/III-04 [a]	ルパタジン 10 mg	－	0.91 ± 0.65 (106)	0.59 ± 0.60 (104)	-0.74 ± 0.89 (104)	-52.23 ± 52.07 (90)
	ルパタジン 20 mg	－	0.72 ± 0.62 (112)	0.55 ± 0.58 (109)	-0.52 ± 0.85 (108)	-42.03 ± 61.29 (82)
	ロラタジン 10 mg	－	0.94 ± 0.68 (111)	0.71 ± 0.69 (110)	-0.62 ± 0.88 (109)	-43.70 ± 57.46 (92)
併合データ（鼻汁）	プラセボ [b]	2.04 ± 0.82 (216)	1.29 ± 0.72 (212)	1.13 ± 0.74 (187)	-0.91 ± 0.99 (187)	-43.66 ± 41.82 (178)
	ルパタジン 10 mg [b]	2.04 ± 0.75 (213) p = 0.995	0.88 ± 0.69 (209) p＜0.001	0.82 ± 0.72 (193) p＜0.001	-1.20 ± 0.90 (193) p = 0.003	-57.25 ± 42.20 (189) p = 0.002

表 2.7.3.6-13　SAR 患者における臨床的有効性（投与期間：2 週間）：ITT 解析対象集団（4/9）

鼻内そう痒感						
RD 477/21212	プラセボ	1.57 ± 0.81 (61)	1.16 ± 0.80 (57)	0.77 ± 0.76 (47)	-0.85 ± 0.94 (47)	-47.82 ± 53.14 (42)
	ルパタジンフマル酸塩 10 mg	1.44 ± 1.00 (62) p = 0.401	0.77 ± 0.79 (59) p = 0.008	0.53 ± 0.73 (51) p = 0.107	-0.89 ± 1.06 (51) p = 0.843	-71.67 ± 32.49 (38) p = 0.001
	ルパタジンフマル酸塩 20 mg	1.86 ± 0.79 (57)	0.76 ± 0.55 (56)	0.61 ± 0.61 (48)	-1.29 ± 0.80 (48)	-68.59 ± 35.61 (45)
RD 477/22115	プラセボ	1.78 ± 0.93 (74)	1.20 ± 0.68 (74)	1.11 ± 0.75 (67)	-0.66 ± 1.10 (67)	-36.31 ± 50.75 (61)
	ルパタジン 2.5 mg	1.93 ± 0.64 (76)	0.83 ± 0.62 (76)	0.74 ± 0.72 (70)	-1.22 ± 0.87 (70)	-60.77 ± 38.17 (69)
	ルパタジン 5 mg	1.76 ± 0.88 (79)	0.81 ± 0.68 (79)	0.70 ± 0.61 (77)	-1.06 ± 0.89 (77)	-61.66 ± 32.85 (69)
	ルパタジン 10 mg	1.88 ± 0.98 (72) p = 0.563	0.80 ± 0.62 (72) p＜0.001	0.86 ± 0.75 (70) p = 0.052	-1.02 ± 1.19 (70) p = 0.068	-52.14 ± 48.78 (62) p = 0.080
	ルパタジン 20 mg	1.90 ± 0.93 (81)	0.71 ± 0.60 (81)	0.68 ± 0.64 (75)	-1.17 ± 1.03 (75)	-60.78 ± 42.66 (69)
UR/FC[redacted]/III-01	プラセボ	1.85 ± 0.92 (81)	1.00 ± 0.71 (81)	0.81 ± 0.73 (73)	-1.04 ± 1.02 (73)	-55.39 ± 38.37 (66)
	ルパタジン 10 mg	1.68 ± 0.74 (79) p = 0.207	0.63 ± 0.54 (78) p＜0.001	0.49 ± 0.50 (72) p = 0.002	-1.15 ± 0.75 (72) p = 0.452	-69.83 ± 33.22 (68) p = 0.021
	エバスチン 10 mg	1.88 ± 0.83 (83)	0.86 ± 0.69 (82)	0.71 ± 0.71 (76)	-1.16 ± 0.81 (76)	-63.23 ± 37.19 (71)
UR/FC[redacted]/III-03 [a]	ルパタジン 10 mg	2.02 ± 0.76 (124)	0.84 ± 0.62 (120)	0.75 ± 0.69 (111)	-1.25 ± 0.79 (111)	-62.54 ± 33.29 (109)
	ルパタジン 20 mg	1.76 ± 0.83 (121)	0.79 ± 0.66 (120)	0.64 ± 0.73 (107)	-1.17 ± 0.86 (107)	-64.46 ± 39.92 (103)
	セチリジン 10 mg	1.78 ± 0.78 (117)	0.81 ± 0.57 (115)	0.71 ± 0.60 (110)	-1.06 ± 0.94 (110)	-55.93 ± 48.54 (107)
UR/FC[redacted]/III-04 [a]	ルパタジン 10 mg	1.68 ± 0.92 (112)	0.98 ± 0.79 (111)	0.72 ± 0.81 (99)	-0.95 ± 0.86 (99)	-59.27 ± 39.47 (88)
	ルパタジン 20 mg	1.83 ± 0.87 (111)	0.98 ± 0.75 (109)	0.70 ± 0.69 (91)	-1.15 ± 1.01 (91)	-58.32 ± 43.88 (88)
	ロラタジン 10 mg	1.74 ± 0.91 (116)	1.05 ± 0.73 (116)	0.83 ± 0.77 (97)	-0.91 ± 1.02 (97)	-48.13 ± 50.71 (86)
UR/FC[redacted]/III-04 [a]	ルパタジン 10 mg	－	0.81 ± 0.72 (106)	0.50 ± 0.63 (104)	-0.79 ± 0.87 (104)	-59.09 ± 48.62 (83)
	ルパタジン 20 mg	－	0.64 ± 0.59 (112)	0.44 ± 0.60 (109)	-0.63 ± 0.71 (109)	-62.31 ± 42.20 (89)
	ロラタジン 10 mg	－	0.78 ± 0.71 (111)	0.47 ± 0.66 (110)	-0.72 ± 0.91 (110)	-59.99 ± 46.75 (84)
併合データ（鼻内そう痒感）	プラセボ [b]	1.75 ± 0.90 (216)	1.12 ± 0.72 (212)	0.91 ± 0.76 (187)	-0.86 ± 1.03 (187)	-46.62 ± 47.41 (169)
	ルパタジン 10 mg [b]	1.68 ± 0.92 (213) p = 0.399	0.73 ± 0.65 (209) p＜0.001	0.63 ± 0.68 (193) p＜0.001	-1.04 ± 1.01 (193) p = 0.089	-63.72 ± 40.31 (168) p＜0.001

表 2.7.3.6-13 SAR 患者における臨床的有効性（投与期間：2 週間）：ITT 解析対象集団（5/9）

鼻閉						
RD 477/21212	プラセボ	2.02 ± 0.92 (61)	1.47 ± 0.85 (57)	1.09 ± 0.83 (47)	-0.87 ± 0.96 (47)	-43.12 ± 49.53 (44)
	ルパタジンフマル酸塩 10 mg	2.27 ± 0.66 (62) p = 0.076	1.37 ± 0.83 (59) p = 0.525	1.05 ± 0.82 (51) p = 0.802	-1.21 ± 1.01 (51) p = 0.020	-49.09 ± 45.03 (51) p = 0.182
	ルパタジンフマル酸塩 20 mg	2.05 ± 0.89 (57)	1.33 ± 0.75 (57)	1.15 ± 0.72 (48)	-0.91 ± 0.99 (48)	-41.61 ± 41.59 (45)
RD 477/22115	プラセボ	1.77 ± 0.99 (74)	1.16 ± 0.79 (73)	1.06 ± 0.85 (66)	-0.63 ± 1.11 (66)	-39.86 ± 47.49 (56)
	ルパタジン 2.5 mg	1.72 ± 1.07 (76)	0.95 ± 0.76 (76)	0.97 ± 0.87 (70)	-0.78 ± 1.26 (70)	-46.89 ± 54.75 (58)
	ルパタジン 5 mg	1.75 ± 0.97 (79)	1.13 ± 0.78 (79)	1.11 ± 0.78 (77)	-0.61 ± 1.05 (77)	-34.89 ± 49.67 (67)
	ルパタジン 10 mg	1.74 ± 1.01 (72) p = 0.836	1.05 ± 0.75 (72) p = 0.419	1.02 ± 0.82 (70) p = 0.824	-0.70 ± 0.99 (70) p = 0.663	-37.35 ± 53.28 (61) p = 0.790
	ルパタジン 20 mg	1.79 ± 0.92 (81)	0.96 ± 0.82 (81)	0.97 ± 0.81 (75)	-0.83 ± 1.13 (75)	-40.14 ± 58.08 (69)
UR/FC[redacted]/III-01	プラセボ	1.95 ± 0.93 (81)	1.23 ± 0.82 (81)	1.07 ± 0.77 (73)	-0.90 ± 1.02 (73)	-44.46 ± 44.34 (67)
	ルパタジン 10 mg	1.75 ± 0.99 (79) p = 0.183	1.01 ± 0.86 (78) p = 0.094	0.90 ± 0.86 (72) p = 0.196	-0.84 ± 1.02 (72) p = 0.721	-45.78 ± 52.25 (61) p = 0.877
	エバスチン 10 mg	1.87 ± 0.89 (83)	1.20 ± 0.85 (82)	1.04 ± 0.90 (76)	-0.85 ± 1.06 (76)	-45.13 ± 46.52 (71)
UR/FC[redacted]/III-03 [a]	ルパタジン 10 mg	1.79 ± 0.96 (124)	1.29 ± 0.86 (119)	1.17 ± 0.86 (111)	-0.62 ± 0.99 (111)	-32.37 ± 51.32 (99)
	ルパタジン 20 mg	1.95 ± 0.95 (121)	1.42 ± 0.87 (120)	1.24 ± 0.89 (107)	-0.63 ± 1.03 (107)	-33.31 ± 47.17 (96)
	セチリジン 10 mg	1.49 ± 0.96 (117)	1.15 ± 0.83 (115)	1.09 ± 0.85 (110)	-0.39 ± 1.12 (110)	-26.05 ± 65.28 (91)
UR/FC[redacted]/III-04 [a]	ルパタジン 10 mg	1.72 ± 0.91 (112)	1.47 ± 0.86 (111)	1.28 ± 0.85 (99)	-0.46 ± 1.02 (99)	-18.31 ± 59.91 (89)
	ルパタジン 20 mg	1.84 ± 0.90 (111)	1.36 ± 0.90 (109)	1.09 ± 0.76 (91)	-0.70 ± 0.95 (91)	-32.74 ± 53.95 (85)
	ロラタジン 10 mg	1.81 ± 0.92 (116)	1.37 ± 0.81 (116)	1.16 ± 0.78 (97)	-0.61 ± 1.04 (97)	-31.31 ± 54.32 (88)
UR/FC[redacted]/III-04 [a]	ルパタジン 10 mg	—	1.15 ± 0.80 (106)	0.77 ± 0.79 (104)	-0.81 ± 0.82 (104)	-51.46 ± 41.91 (94)
	ルパタジン 20 mg	—	0.95 ± 0.72 (112)	0.76 ± 0.72 (109)	-0.54 ± 0.92 (109)	-37.31 ± 61.56 (90)
	ロラタジン 10 mg	—	1.00 ± 0.71 (111)	0.71 ± 0.71 (110)	-0.71 ± 0.91 (110)	-43.05 ± 66.86 (94)
併合データ（鼻閉）	プラセボ [b]	1.91 ± 0.95 (216)	1.27 ± 0.82 (211)	1.07 ± 0.81 (186)	-0.79 ± 1.04 (186)	-42.56 ± 46.57 (167)
	ルパタジン 10 mg [b]	1.90 ± 0.94 (213) p = 0.907	1.13 ± 0.83 (209)) p = 0.073	0.98 ± 0.83 (193)) p = 0.297	-0.89 ± 1.02 (193) p = 0.3807	-43.79 ± 50.56 (173) p = 0.817

表 2.7.3.6-13 SAR 患者における臨床的有効性（投与期間：2 週間）：ITT 解析対象集団（6/9）

くしゃみ						
RD 477/21212	プラセボ	1.95 ± 0.74 (61)	1.33 ± 0.68 (57)	0.92 ± 0.72 (47)	-1.06 ± 0.88 (47)	-49.19 ± 41.17 (46)
	ルパタジンフマル酸塩 10 mg	2.03 ± 0.79 (62) p = 0.556	0.84 ± 0.68 (59) p＜0.001	0.67 ± 0.62 (51) p = 0.071	-1.39 ± 0.93 (51) p = 0.077	-63.79 ± 39.60 (50) p = 0.002
	ルパタジンフマル酸塩 20 mg	2.09 ± 0.71 (57)	0.64 ± 0.49 (56)	0.60 ± 0.50 (48)	-1.50 ± 0.87 (48)	-67.57 ± 29.46 (47)
RD 477/22115	プラセボ	2.07 ± 0.73 (74)	1.28 ± 0.64 (74)	1.22 ± 0.72 (67)	-0.86 ± 1.00 (67)	-35.08 ± 45.94 (66)
	ルパタジン 2.5 mg	2.08 ± 0.74 (76)	0.85 ± 0.61 (76)	0.75 ± 0.74 (70)	-1.34 ± 0.91 (70)	-62.52 ± 37.93 (69)
	ルパタジン 5 mg	2.16 ± 0.74 (79)	0.76 ± 0.51 (79)	0.75 ± 0.53 (77)	-1.45 ± 0.79 (77)	-64.04 ± 32.18 (76)
	ルパタジン 10 mg	2.13 ± 0.69 (72) p = 0.626	0.82 ± 0.59 (72) p＜0.001	0.86 ± 0.74 (70) p = 0.005	-1.25 ± 0.95 (70) p = 0.019	-54.27 ± 46.89 (70) p = 0.017
	ルパタジン 20 mg	2.21 ± 0.70 (81)	0.67 ± 0.53 (81)	0.76 ± 0.59 (75)	-1.43 ± 0.81 (75)	-63.75 ± 29.80 (75)
UR/FC[redacted]/III-01	プラセボ	2.05 ± 0.79 (81)	0.99 ± 0.66 (81)	0.89 ± 0.69 (73)	-1.16 ± 0.86 (73)	-53.59 ± 37.85 (71)
	ルパタジン 10 mg	1.91 ± 0.72 (79) p = 0.250	0.60 ± 0.51 (78) p＜0.001	0.55 ± 0.52 (72) p = 0.001	-1.35 ± 0.81 (72) p = 0.162	-67.78 ± 33.66 (72) p = 0.019
	エバスチン 10 mg	2.11 ± 0.66 (83)	0.77 ± 0.57 (82)	0.67 ± 0.61 (76)	-1.43 ± 0.90 (76)	-64.16 ± 37.59 (76)
UR/FC[redacted]/III-03 [a]	ルパタジン 10 mg	2.05 ± 0.73 (124)	0.64 ± 0.49 (119)	0.61 ± 0.52 (111)	-1.41 ± 0.79 (111)	-68.92 ± 26.88 (109)
	ルパタジン 20 mg	2.10 ± 0.77 (121)	0.83 ± 0.60 (120)	0.74 ± 0.65 (107)	-1.37 ± 0.88 (107)	-63.23 ± 33.61 (105)
	セチリジン 10 mg	1.96 ± 0.71 (117)	0.76 ± 0.50 (115)	0.74 ± 0.59 (110)	-1.21 ± 0.78 (110)	-60.45 ± 31.88 (107)
UR/FC[redacted]/III-04 [a]	ルパタジン 10 mg	2.04 ± 0.70 (112)	0.97 ± 0.70 (111)	0.75 ± 0.69 (99)	-1.29 ± 0.92 (99)	-59.10 ± 41.46 (99)
	ルパタジン 20 mg	2.14 ± 0.61 (111)	0.85 ± 0.59 (109)	0.68 ± 0.62 (91)	-1.44 ± 0.90 (91)	-64.28 ± 33.95 (90)
	ロラタジン 10 mg	2.03 ± 0.74 (116)	1.01 ± 0.64 (116)	0.89 ± 0.70 (97)	-1.13 ± 0.88 (97)	-53.01 ± 39.31 (95)
UR/FC[redacted]/III-04 [a]	ルパタジン 10 mg	－	0.76 ± 0.67 (106)	0.46 ± 0.57 (104)	-0.64 ± 0.89 (104)	-57.93 ± 47.12 (76)
	ルパタジン 20 mg	－	0.58 ± 0.54 (112)	0.44 ± 0.53 (109)	-0.54 ± 0.82 (109)	-55.09 ± 46.24 (82)
	ロラタジン 10 mg	－	0.74 ± 0.56 (111)	0.60 ± 0.60 (110)	-0.58 ± 0.83 (110)	-45.97 ± 51.35 (93)
併合データ（くしゃみ）	プラセボ [b]	2.03 ± 0.75 (216)	1.18 ± 0.67 (212)	1.01 ± 0.72 (187)	-1.02 ± 0.92 (187)	-45.81 ± 42.33 (183)
	ルパタジン 10 mg [b]	2.02 ± 0.73 (213) p = 0.900	0.74 ± 0.60 (209) p＜0.001	0.70 ± 0.65 (193) p＜0.001	-1.33 ± 0.90 (193) p=0.0001	-61.82 ± 40.66 (192) p<0.001

表 2.7.3.6-13 SAR 患者における臨床的有効性（投与期間：2 週間）：ITT 解析対象集団（7/9）

眼のかゆみ						
RD 477/21212	プラセボ	1.98 ± 0.85 (61)	1.34 ± 0.75 (57)	0.85 ± 0.75 (47)	-57.61 ± 38.58 (41)	-57.63 ± 38.19 (43)
	ルパタジンフマル酸塩 10 mg	1.95 ± 0.98 (62) p = 0.847	0.99 ± 0.84 (59) p = 0.021	0.72 ± 0.77 (51) p = 0.385	-57.42 ± 53.90 (42) p = 0.223	-57.40 ± 52.32 (45) p = 0.497
	ルパタジンフマル酸塩 20 mg	1.77 ± 1.09 (57)	0.65 ± 0.57 (57)	0.54 ± 0.61 (48)	-72.58 ± 34.72 (35)	-71.50 ± 33.20 (41)
RD 477/22115	プラセボ	2.03 ± 0.89 (74)	1.20 ± 0.75 (74)	1.18 ± 0.81 (67)	-35.88 ± 56.30 (55)	-35.93 ± 54.74 (62)
	ルパタジン 2.5 mg	2.03 ± 0.89 (76)	0.86 ± 0.69 (76)	0.73 ± 0.74 (70)	-62.16 ± 42.26 (60)	-61.71 ± 41.51 (67)
	ルパタジン 5 mg	2.03 ± 0.92 (79)	0.91 ± 0.67 (79)	0.77 ± 0.66 (77)	-60.01 ± 43.13 (66)	-59.18 ± 41.58 (73)
	ルパタジン 10 mg	1.78 ± 1.01 (72) p = 0.116	0.75 ± 0.68 (72) p＜0.001	0.88 ± 0.86 (70) p = 0.043	-53.54 ± 49.59 (58) p = 0.695	-51.97 ± 50.48 (61) p = 0.094
	ルパタジン 20 mg	1.65 ± 1.00 (81)	0.68 ± 0.61 (81)	0.73 ± 0.65 (75)	-54.20 ± 46.54 (59)	-55.08 ± 46.06 (64)
UR/FC[redacted]/III-01	プラセボ	1.40 ± 1.03 (81)	0.65 ± 0.65 (81)	0.52 ± 0.65 (73)	-66.93 ± 35.95 (43)	-66.52 ± 35.87 (55)
	ルパタジン 10 mg	1.18 ± 0.94 (79) p = 0.166	0.34 ± 0.47 (78) p = 0.001	0.25 ± 0.44 (72) p = 0.004	-82.63 ± 27.37 (39) p = 0.989	-80.65 ± 29.05 (47) p = 0.033
	エバスチン 10 mg	1.60 ± 1.01 (83)	0.58 ± 0.67 (79)	0.46 ± 0.61 (73)	-67.73 ± 48.65 (51)	-67.56 ± 48.29 (63)
UR/FC[redacted]/III-03 [a]	ルパタジン 10 mg	1.59 ± 1.01 (124)	0.62 ± 0.63 (119)	0.53 ± 0.66 (111)	-67.25 ± 39.44 (75)	-64.53 ± 42.71 (92)
	ルパタジン 20 mg	1.50 ± 0.99 (121)	0.67 ± 0.71 (120)	0.56 ± 0.72 (107)	-69.57 ± 42.83 (71)	-65.98 ± 42.76 (87)
	セチリジン 10 mg	1.45 ± 1.02 (117)	0.68 ± 0.64 (115)	0.60 ± 0.62 (110)	-61.38 ± 40.19 (70)	-58.10 ± 44.19 (90)
UR/FC[redacted]/III-04 [a]	ルパタジン 10 mg	1.73 ± 0.94 (112)	0.90 ± 0.80 (111)	0.67 ± 0.78 (99)	-59.52 ± 40.69 (70)	-61.05 ± 39.18 (85)
	ルパタジン 20 mg	1.80 ± 0.97 (111)	0.82 ± 0.71 (109)	0.57 ± 0.64 (91)	-61.86 ± 46.34 (65)	-63.62 ± 44.10 (81)
	ロラタジン 10 mg	1.77 ± 0.93 (116)	0.85 ± 0.73 (116)	0.71 ± 0.72 (97)	-55.90 ± 47.89 (77)	-55.38 ± 48.22 (85)
UR/FC[redacted]/III-04 [a]	ルパタジン 10 mg	－	0.71 ± 0.74 (106)	0.40 ± 0.59 (104)	-71.04 ± 34.78 (60)	-67.23 ± 37.16 (71)
	ルパタジン 20 mg	－	0.57 ± 0.66 (112)	0.38 ± 0.60 (109)	-63.66 ± 42.83 (55)	-60.09 ± 43.18 (68)
	ロラタジン 10 mg	－	0.63 ± 0.68 (111)	0.40 ± 0.61 (110)	-61.99 ± 57.47 (53)	-57.84 ± 54.66 (73)
併合データ（眼のかゆみ）	プラセボ [b]	1.78 ± 0.98 (216)	1.03 ± 0.77 (212)	0.84 ± 0.79 (187)	-0.89 ± 1.06 (187)	-52.28 ± 46.41 (160)
	ルパタジン 10 mg [b]	1.61 ± 1.03 (213) p = 0.076	0.67 ± 0.72 (209) p＜0.001	0.60 ± 0.76 (193) p = 0.003	-0.96 ± 1.07 (193) p = 0.573	-62.38 ± 46.98 (153) p = 0.057

表 2.7.3.6-13 SAR 患者における臨床的有効性（投与期間：2 週間）：ITT 解析対象集団（8/9）

流涙						
RD 477/21212	プラセボ	1.54 ± 0.83 (61)	0.91 ± 0.76 (57)	0.50 ± 0.63 (47)	-0.99 ± 1.02 (47)	-73.08 ± 30.24 (40)
	ルパタジンフマル酸塩 10 mg	1.53 ± 0.99 (62) p = 0.958	0.73 ± 0.76 (59) p = 0.198	0.55 ± 0.68 (51) p = 0.706	-1.02 ± 1.04 (51) p = 0.426	-70.86 ± 31.73 (42) p = 0.231
	ルパタジンフマル酸塩 20 mg	1.39 ± 1.11 (57)	0.50 ± 0.55 (57)	0.41 ± 0.58 (48)	-0.98 ± 1.17 (48)	-75.46 ± 33.52 (35)
RD 477/22115	プラセボ	1.20 ± 1.05 (74)	0.82 ± 0.70 (74)	0.78 ± 0.77 (67)	-0.41 ± 1.18 (67)	-37.08 ± 65.03 (46)
	ルパタジン 2.5 mg	1.39 ± 1.02 (76)	0.64 ± 0.67 (76)	0.60 ± 0.76 (70)	-0.80 ± 1.00 (70)	-64.82 ± 43.18 (54)
	ルパタジン 5 mg	1.56 ± 0.89 (79)	0.60 ± 0.58 (79)	0.53 ± 0.58 (77)	-1.03 ± 0.91 (77)	-67.48 ± 34.11 (68)
	ルパタジン 10 mg	1.33 ± 0.93 (72) p = 0.428	0.53 ± 0.52 (72) p = 0.005	0.67 ± 0.73 (70) p = 0.372	-0.66 ± 1.01 (70) p = 0.185	-48.84 ± 53.62 (56) p = 0.319
	ルパタジン 20 mg	1.43 ± 1.07 (81)	0.46 ± 0.51 (81)	0.45 ± 0.55 (75)	-0.97 ± 1.09 (75)	-71.75 ± 36.19 (58)
UR/FC[redacted]/III-01	プラセボ	0.80 ± 0.89 (81)	0.37 ± 0.46 (81)	0.33 ± 0.48 (73)	-0.48 ± 0.96 (73)	-70.31 ± 46.09 (39)
	ルパタジン 10 mg	0.84 ± 0.85 (79) p = 0.811	0.23 ± 0.43 (78) p = 0.035	0.14 ± 0.29 (72) p = 0.004	-0.61 ± 0.75 (72) p = 0.340	-85.79 ± 24.00 (39) p = 0.067
	エバスチン 10 mg	1.12 ± 0.98 (83)	0.36 ± 0.50 (80)	0.29 ± 0.45 (74)	-0.86 ± 1.01 (74)	-77.00 ± 31.88 (50)
UR/FC[redacted]/III-03 [a]	ルパタジン 10 mg	1.07 ± 0.94 (124)	0.32 ± 0.47 (119)	0.31 ± 0.54 (111)	-0.72 ± 0.94 (111)	-73.76 ± 41.22 (72)
	ルパタジン 20 mg	1.00 ± 0.97 (121)	0.41 ± 0.55 (119)	0.38 ± 0.60 (106)	-0.61 ± 0.94 (106)	-61.62 ± 49.35 (64)
	セチリジン 10 mg	0.77 ± 0.86 (117)	0.35 ± 0.47 (115)	0.31 ± 0.50 (110)	-0.45 ± 0.86 (110)	-67.42 ± 41.93 (56)
UR/FC[redacted]/III-04 [a]	ルパタジン 10 mg	0.90 ± 0.91 (112)	0.54 ± 0.64 (111)	0.40 ± 0.65 (99)	-0.50 ± 0.95 (99)	-64.67 ± 45.19 (58)
	ルパタジン 20 mg	1.22 ± 0.94 (111)	0.52 ± 0.61 (109)	0.35 ± 0.51 (91)	-0.89 ± 0.97 (91)	-73.77 ± 33.91 (68)
	ロラタジン 10 mg	1.08 ± 1.06 (116)	0.59 ± 0.63 (116)	0.46 ± 0.59 (97)	-0.56 ± 0.97 (97)	-53.34 ± 49.89 (60)
UR/FC[redacted]/III-04 [a]	ルパタジン 10 mg	—	0.48 ± 0.64 (106)	0.28 ± 0.43 (104)	-0.46 ± 0.73 (104)	-70.84 ± 31.29 (55)
	ルパタジン 20 mg	—	0.34 ± 0.52 (112)	0.20 ± 0.45 (109)	-0.42 ± 0.65 (109)	-69.74 ± 44.43 (57)
	ロラタジン 10 mg	—	0.43 ± 0.52 (111)	0.27 ± 0.44 (110)	-0.48 ± 0.83 (107)	-69.46 ± 42.66 (63)
併合データ（流涙）	プラセボ [b]	1.15 ± 0.97 (216)	0.67 ± 0.68 (212)	0.54 ± 0.66 (187)	-0.58 ± 1.08 (187)	-58.97 ± 52.50 (125)
	ルパタジン 10 mg [b]	1.21 ± 0.96 (213) p = 0.532	0.47 ± 0.60 (209) p = 0.001	0.44 ± 0.63 (193) p = 0.145	-0.74 ± 0.94 (193) p = 0.135	-66.11 ± 43.22 (137) p = 0.229

表 2.7.3.6-13　SAR 患者における臨床的有効性（投与期間：2 週間）：ITT 解析対象集団（9/9）

咽頭そう痒感						
RD 477/21212	プラセボ	1.08 ± 1.07 (61)	0.81 ± 0.87 (57)	0.43 ± 0.68 (47)	-0.63 ± 1.06 (47)	-64.03 ± 51.33 (26)
	ルパタジンフマル酸塩 10 mg	1.40 ± 1.09 (62) p = 0.102	0.61 ± 0.79 (59) p = 0.189	0.45 ± 0.71 (51) p = 0.892	-1.00 ± 1.18 (51) p = 0.021	-76.62 ± 35.94 (37) p = 0.078
	ルパタジンフマル酸塩 20 mg	1.28 ± 1.11 (57)	0.43 ± 0.59 (56)	0.38 ± 0.64 (48)	-0.85 ± 1.11 (48)	-78.61 ± 29.67 (30)
RD 477/22115	プラセボ	1.32 ± 1.16 (74)	0.80 ± 0.79 (73)	0.61 ± 0.73 (66)	-0.74 ± 1.03 (66)	-58.79 ± 37.93 (43)
	ルパタジン 2.5 mg	1.30 ± 1.06 (76)	0.58 ± 0.64 (76)	0.49 ± 0.76 (70)	-0.77 ± 1.03 (70)	-66.93 ± 46.45 (49)
	ルパタジン 5 mg	1.18 ± 1.11 (79)	0.52 ± 0.63 (79)	0.49 ± 0.68 (77)	-0.65 ± 1.13 (77)	-66.86 ± 36.78 (48)
	ルパタジン 10 mg	1.32 ± 1.06 (72) p = 0.979	0.53 ± 0.55 (72) p = 0.018	0.55 ± 0.73 (70) p = 0.654	-0.72 ± 1.02 (70) p = 0.906	-55.47 ± 60.22 (48) p = 0.757
	ルパタジン 20 mg	1.28 ± 1.09 (81)	0.57 ± 0.64 (81)	0.55 ± 0.66 (75)	-0.73 ± 1.06 (75)	-64.09 ± 36.99 (52)
UR/FC[redacted]/III-01	プラセボ	1.05 ± 1.11 (81)	0.57 ± 0.73 (81)	0.46 ± 0.65 (73)	-0.63 ± 1.08 (73)	-65.34 ± 40.89 (43)
	ルパタジン 10 mg	0.91 ± 0.94 (79) p = 0.396	0.40 ± 0.50 (78) p = 0.080	0.32 ± 0.53 (72) p = 0.142	-0.60 ± 0.84 (72) p = 0.835	-71.58 ± 37.25 (42) p = 0.465
	エバスチン 10 mg	1.16 ± 1.01 (83)	0.52 ± 0.64 (80)	0.50 ± 0.75 (74)	-0.71 ± 1.08 (74)	-58.10 ± 64.15 (52)
UR/FC[redacted]/III-03 [a]	ルパタジン 10 mg	1.05 ± 1.01 (124)	0.54 ± 0.72 (119)	0.40 ± 0.57 (111)	-0.60 ± 0.89 (111)	-65.79 ± 36.20 (65)
	ルパタジン 20 mg	0.99 ± 1.07 (121)	0.49 ± 0.67 (119)	0.46 ± 0.71 (106)	-0.53 ± 0.98 (106)	-57.13 ± 54.75 (60)
	セチリジン 10 mg	0.91 ± 1.10 (117)	0.50 ± 0.62 (115)	0.44 ± 0.65 (110)	-0.46 ± 1.03 (110)	-64.83 ± 43.45 (53)
UR/FC[redacted]/III-04 [a]	ルパタジン 10 mg	1.15 ± 1.05 (112)	0.74 ± 0.81 (111)	0.59 ± 0.79 (99)	-0.55 ± 1.01 (99)	-55.07 ± 44.36 (62)
	ルパタジン 20 mg	1.28 ± 1.11 (111)	0.60 ± 0.66 (109)	0.44 ± 0.66 (91)	-0.84 ± 1.07 (91)	-71.63 ± 34.42 (60)
	ロラタジン 10 mg	1.08 ± 1.06 (116)	0.70 ± 0.76 (116)	0.59 ± 0.71 (97)	-0.50 ± 1.10 (97)	-55.97 ± 43.15 (56)
UR/FC[redacted]/III-04 [a]	ルパタジン 10 mg	－	0.78 ± 0.83 (106)	0.42 ± 0.59 (104)	-0.61 ± 0.89 (104)	-59.18 ± 43.79 (67)
	ルパタジン 20 mg	－	0.44 ± 0.59 (112)	0.30 ± 0.52 (109)	-0.39 ± 0.71 (109)	-65.51 ± 45.19 (58)
	ロラタジン 10 mg	－	0.58 ± 0.66 (111)	0.34 ± 0.52 (110)	-0.57 ± 0.82 (109)	-64.57 ± 39.00 (67)
併合データ（咽頭そう痒感）	プラセボ [b]	1.15 ± 1.12 (216)	0.71 ± 0.79 (211)	0.51 ± 0.69 (186)	-0.67 ± 1.05 (186)	-62.52 ± 42.19 (112)
	ルパタジン 10 mg [b]	1.19 ± 1.04 (213) p = 0.704	0.50 ± 0.61 (209) p = 0.002	0.44 ± 0.66 (193) p = 0.321	-0.75 ± 1.01 (193) p = 0.463	-66.96 ± 47.52 (127) p = 0.449

変化率の計算は、差／ベースライン値 × 100 で行った。

ITT 解析対象集団において、ルパタジン 10 mg とプラセボとの間にのみ有意差が認められた。

平均値 ± 標準偏差（n）、- = 未実施／該当なし

a：統計学的な比較はしなかった（比較のためのプラセボ群がないため）

b：プラセボを使用した 3 試験から得られた値（比較に適している）

表 2.7.3.6-14　PAR 患者における臨床的有効性（投与期間：4 週間）：ITT 解析対象集団（1/7）

試験	投与群	ベースライン	Week 2	Week 4	変化量 Week 0-2	変化量 Week 0-4	変化率 Week 0-2	変化率 Week 0-4
総症状スコア								
RD 477/21416	プラセボ	8.02 ± 2.15 (54)	4.65 ± 2.88 (51)	4.02 ± 2.53 (49)	-3.43 ± 2.85 (51)	-4.05 ± 3.05 (49)	-41.81 ± 33.61 (51)	-48.14 ± 32.20 (49)
	ルパタジン 10 mg	8.15 ± 2.22 (54) p = 0.758	3.55 ± 2.51 (53) p = 0.041	3.45 ± 2.53 (51) p = 0.268	-4.58 ± 2.90 (53) p = 0.044	-4.80 ± 3.01 (51) p = 0.214	-55.10 ± 30.29 (53) p = 0.036	-56.91 ± 29.52 (51) p = 0.159
	ルパタジン 20 mg	7.93 ± 2.02 (45)	4.49 ± 2.94 (39)	3.43 ± 3.21 (32)	-3.48 ± 3.15 (39)	-4.60 ± 3.40 (32)	-42.27 ± 38.02 (39)	-57.01 ± 36.46 (32)
UR/FC[redacted]/III-01	プラセボ	7.71 ± 1.90 (69)	5.07 ± 2.88 (69)	4.76 ± 2.76 (68)	-2.64 ± 2.72 (69)	-2.97 ± 2.89 (68)	-33.71 ± 36.76 (69)	-37.15 ± 39.49 (68)
	ルパタジン 10 mg	7.89 ± 2.11 (73) p = 0.594	3.97 ± 2.54 (70) p = 0.018	3.39 ± 2.69 (66) p = 0.004	-3.96 ± 2.98 (70) p = 0.007	-4.56 ± 2.92 (66) p = 0.002	-48.00 ± 33.16 (70) p = 0.017	-56.71 ± 32.82 (66) p = 0.002
	ルパタジン 20 mg	7.92 ± 1.85 (71)	3.98 ± 2.35 (69)	3.48 ± 2.08 (68)	-3.96 ± 2.63 (69)	-4.47 ± 2.71 (68)	-49.23 ± 28.28 (69)	-54.38 ± 29.31 (68)
	ロラタジン 10 mg	7.97 ± 2.20 (69)	4.02 ± 2.60 (70)	3.36 ± 2.68 (69)	-3.93 ± 2.64 (69)	-4.56 ± 3.06 (68)	-48.66 ± 31.97 (69)	-55.92 ± 36.99 (68)
UR/FC[redacted]/III-02	プラセボ	9.64 ± 3.31 (73)	4.88 ± 2.84 (71)	4.80 ± 2.94 (67)	-4.73 ± 4.05 (71)	-4.76 ± 3.95 (67)	-44.48 ± 33.73 (71)	-45.16 ± 38.20 (67)
	ルパタジン 10 mg	9.64 ± 3.31 (69) p = 0.991	4.26 ± 2.93 (65) p = 0.215	3.51 ± 2.79 (58) p = 0.014	-5.43 ± 4.24 (65) p = 0.324	-5.95 ± 4.04 (58) p = 0.100	-52.21 ± 32.87 (65) p = 0.179	-60.34 ± 29.23 (58) p = 0.032
	エバスチン 10 mg	9.32 ± 3.16 (77)	3.82 ± 2.66 (75)	3.73 ± 2.81 (72)	-5.44 ± 4.08 (75)	-5.53 ± 4.17 (72)	-55.02 ± 30.89 (75)	-55.87 ± 33.99 (72)
UR/FC[redacted]/III-03	プラセボ	8.46 ± 2.60 (69)	5.52 ± 2.95 (70)	5.54 ± 3.21 (70)	-2.96 ± 3.57 (69)	-2.94 ± 3.59 (69)	-30.94 ± 40.94 (69)	-31.63 ± 44.82 (69)
	ルパタジン 10 mg	8.27 ± 2.46 (63) p = 0.661	3.94 ± 2.17 (65) p = 0.001	3.48 ± 2.57 (63) p＜0.001	-4.25 ± 2.70 (63) p = 0.022	-4.89 ± 3.02 (61) p = 0.001	-49.46 ± 26.59 (62) p = 0.003	-57.32 ± 30.51 (60) p＜0.001
	ルパタジン 20 mg	7.76 ± 2.37 (67)	3.16 ± 2.05 (68)	2.74 ± 2.09 (68)	-4.58 ± 2.82 (67)	-5.02 ± 3.02 (67)	-56.49 ± 28.05 (67)	-62.01 ± 29.33 (67)
	セチリジン 10 mg	7.77 ± 2.28 (65)	3.51 ± 2.54 (66)	3.46 ± 2.60 (66)	-4.27 ± 2.61 (65)	-4.30 ± 2.70 (65)	-55.59 ± 28.16 (65)	-55.30 ± 29.44 (65)
IC01RUP/IV/[redacted]	プラセボ	8.82 ± 2.43 (104)	6.26 ± 3.02 (104)	6.55 ± 3.22 (103)	-2.27 ± 3.34 (104)	-2.56 ± 3.75 (103)	-25.74 ± 34.91 (104)	-29.03 ± 38.88 (103)
	ルパタジン 10 mg	8.84 ± 2.46 (209) p = 0.946	5.86 ± 3.06 (208) p = 0.275	5.89 ± 3.33 (207) p＜0.001	-2.94 ± 2.87 (208) p = 0.067	-2.98 ± 3.24 (207) p = 0.309	-33.30 ± 30.42 (208) p = 0.041	-33.68 ± 36.37 (207) p = 0.217
併合データ（総症状スコア）	プラセボ	8.59 ± 2.61 (369)	5.41 ± 2.98 (365)	5.14 ± 3.05 (357)	-3.18 ± 3.45 (364)	-3.44 ± 3.58 (356)	-34.10 ± 36.60 (364)	-36.95 ± 39.69 (356)
	ルパタジン 10 mg	8.65 ± 2.57 (468) p = 0.735	4.74 ± 2.92 (461) p = 0.001	4.56 ± 3.20 (445) p = 0.009	-3.90 ± 3.19 (459) p = 0.002	-4.08 ± 3.43 (443) p = 0.010	-43.63 ± 31.68 (458) p＜0.001	-46.08 ± 35.61 (442) p = 0.001
	ルパタジン 20 mg	7.86 ± 2.08 (183)	3.78 ± 2.43 (176)	3.17 ± 2.35 (168)	-4.09 ± 2.84 (175)	-4.72 ± 2.97 (167)	-50.46 ± 30.92 (175)	-57.95 ± 30.81 (167)

表 2.7.3.6-14　PAR 患者における臨床的有効性（投与期間：4 週間）：ITT 解析対象集団（2/7）

総鼻症状スコア								
RD 477/21416	プラセボ	7.04 ± 1.86 (54)	4.13 ± 2.46 (51)	3.64 ± 2.20 (49)	-2.99 ± 2.30 (51)	-3.42 ± 2.44 (49)	-42.26 ± 30.84 (51)	-47.44 ± 29.54 (49)
	ルパタジン 10 mg	7.17 ± 1.76 (54) p = 0.711	3.22 ± 2.18 (53) p = 0.048	3.17 ± 2.19 (51) p = 0.284	-3.93 ± 2.48 (53) p = 0.047	-4.07 ± 2.49 (51) p = 0.193	-54.00 ± 30.77 (53) p = 0.055	-55.35 ± 29.52 (51) p = 0.184
	ルパタジン 20 mg	6.96 ± 1.54 (45)	4.05 ± 2.49 (39)	3.16 ± 2.79 (32)	-3.00 ± 2.69 (39)	-3.91 ± 2.91 (32)	-41.36 ± 37.27 (39)	-55.25 ± 36.54 (32)
UR/FC[redacted]/III-01	プラセボ	6.94 ± 1.63 (69)	4.48 ± 2.44 (69)	4.21 ± 2.40 (68)	-2.47 ± 2.35 (69)	-2.74 ± 2.49 (68)	-35.03 ± 33.12 (69)	-38.37 ± 37.05 (68)
	ルパタジン 10 mg	6.77 ± 1.60 (73) p = 0.520	3.56 ± 2.23 (70) p = 0.022	3.00 ± 2.31 (66) p = 0.003	-3.24 ± 2.42 (70) p = 0.057	-3.80 ± 2.35 (66) p = 0.013	-46.79 ± 32.65 (70) p = 0.037	-55.81 ± 31.35 (66) p = 0.004
	ルパタジン 20 mg	6.94 ± 1.48 (71)	3.54 ± 1.97 (69)	3.08 ± 1.78 (68)	-3.41 ± 2.26 (69)	-3.87 ± 2.23 (68)	-48.12 ± 28.90 (69)	-54.12 ± 28.72 (68)
	ロラタジン 10 mg	6.97 ± 1.60 (70)	3.55 ± 2.21 (70)	3.08 ± 2.38 (69)	-3.42 ± 2.09 (70)	-3.88 ± 2.53 (69)	-49.40 ± 29.54 (70)	-55.19 ± 35.04 (69)
UR/FC[redacted]/III-02	プラセボ	8.11 ± 2.39 (73)	4.27 ± 2.50 (71)	4.23 ± 2.55 (68)	-3.80 ± 3.20 (71)	-3.80 ± 3.14 (68)	-43.80 ± 32.34 (71)	-44.21 ± 35.85 (68)
	ルパタジン 10 mg	8.28 ± 2.29 (69) p = 0.674	3.87 ± 2.55 (65) p = 0.347	3.25 ± 2.45 (58) p = 0.030	-4.49 ± 3.25 (65) p = 0.213	-4.96 ± 3.13 (58) p = 0.040	-51.58 ± 31.73 (65) p = 0.160	-59.02 ± 29.17 (58) p = 0.013
	エバスチン 10 mg	7.99 ± 2.29 (77)	3.46 ± 2.29 (75)	3.40 ± 2.38 (72)	-4.47 ± 3.29 (75)	-4.52 ± 3.27 (72)	-52.99 ± 31.39 (75)	-54.10 ± 33.40 (72)
UR/FC[redacted]/III-03	プラセボ	7.41 ± 2.06 (69)	4.91 ± 2.59 (70)	4.97 ± 2.80 (70)	-2.51 ± 2.99 (69)	-2.44 ± 3.03 (69)	-31.04 ± 40.52 (69)	-30.62 ± 43.50 (69)
	ルパタジン 10 mg	6.98 ± 2.09 (63) p = 0.246	3.46 ± 1.90 (65) p＜0.001	3.03 ± 2.24 (63) p＜0.001	-3.46 ± 2.36 (63) p = 0.044	-4.05 ± 2.74 (61) p = 0.003	-46.86 ± 29.15 (62) p = 0.012	-54.82 ± 33.71 (60) p＜0.001
	ルパタジン 20 mg	6.81 ± 2.07 (67)	2.85 ± 1.78 (68)	2.48 ± 1.92 (68)	-3.94 ± 2.36 (67)	-4.33 ± 2.60 (67)	-55.85 ± 26.81 (67)	-61.49 ± 29.36 (67)
	セチリジン 10 mg	6.76 ± 1.87 (66)	3.02 ± 2.08 (66)	2.98 ± 2.16 (66)	-3.74 ± 2.33 (66)	-3.78 ± 2.45 (66)	-54.58 ± 28.78 (65)	-55.14 ± 30.29 (65)
IC01RUP/IV[redacted]	プラセボ	7.61 ± 1.78 (104)	4.82 ± 2.47 (104)	4.43 ± 2.60 (103)	-2.78 ± 2.68 (104)	-3.18 ± 2.99 (103)	-35.07 ± 32.52 (104)	-39.75 ± 35.82 (103)
	ルパタジン 10 mg	7.63 ± 1.90 (209) p = 0.902	4.10 ± 2.50 (208) p = 0.016	4.25 ± 2.74 (206) p = 0.580	-3.52 ± 2.36 (208) p = 0.014	-3.37 ± 2.72 (206) p = 0.580	-46.31 ± 29.51 (208) p = 0.002	-43.71 ± 35.28 (206) p = 0.356
併合データ（総鼻症状スコア）	プラセボ	7.46 ± 1.99 (369)	4.57 ± 2.50 (365)	4.35 ± 2.56 (358)	-2.90 ± 2.77 (364)	-3.11 ± 2.89 (357)	-37.01 ± 34.17 (364)	-39.63 ± 37.09 (357)
	ルパタジン 10 mg	7.45 ± 1.98 (468) p = 0.947	3.79 ± 2.37 (461) p＜0.001	3.64 ± 2.57 (444) p＜0.001	-3.65 ± 2.55 (459) p＜0.001	-3.82 ± 2.74 (442) p＜0.001	-48.09 ± 30.42 (458) p＜0.001	-50.39 ± 33.57 (441) p＜0.001
	ルパタジン 20 mg	6.90 ± 1.72 (183)	3.39 ± 2.07 (176)	2.85 ± 2.07 (168)	-3.52 ± 2.41 (175)	-4.06 ± 2.51 (167)	-49.57 ± 30.55 (175)	-57.29 ± 30.61 (167)

表 2.7.3.6-14　PAR 患者における臨床的有効性（投与期間：4 週間）：ITT 解析対象集団（3/7）

鼻汁								
RD 477/21416	プラセボ	1.80 ± 0.76 (54)	1.18 ± 0.81 (51)	0.97 ± 0.71 (49)	-0.66 ± 0.98 (51)	-0.85 ± 1.00 (49)	-27.64 ± 54.96 (50)	-39.09 ± 49.11 (48)
	ルパタジン 10 mg	1.93 ± 0.82 (54) p = 0.397	0.85 ± 0.76 (53) p = 0.037	0.90 ± 0.73 (51) p = 0.633	-1.07 ± 0.93 (53) p = 0.032	-1.04 ± 1.01 (51) p = 0.336	-54.20 ± 42.94 (51) p = 0.008	-47.90 ± 46.86 (49) p = 0.369
	ルパタジン 20 mg	1.82 ± 0.86 (45)	1.15 ± 0.87 (38)	0.95 ± 0.91 (32)	-0.67 ± 0.96 (38)	-0.83 ± 1.07 (32)	-35.33 ± 46.45 (34)	-45.95 ± 52.02 (28)
UR/FC[redacted]/III-01	プラセボ	1.97 ± 0.71 (69)	1.41 ± 0.80 (69)	1.39 ± 0.71 (68)	-0.56 ± 0.84 (69)	-0.58 ± 0.97 (68)	-25.27 ± 43.92 (67)	-25.52 ± 50.18 (66)
	ルパタジン 10 mg	2.01 ± 0.59 (73) p = 0.696	1.21 ± 0.76 (70) p = 0.134	0.95 ± 0.67 (66) p＜0.001	-0.80 ± 0.79 (70) p = 0.082	-1.06 ± 0.77 (66) p = 0.002	-38.03 ± 39.65 (69) p = 0.077	-50.54 ± 40.03 (65) p = 0.002
	ルパタジン 20 mg	2.01 ± 0.64 (71)	1.18 ± 0.66 (69)	1.05 ± 0.68 (68)	-0.84 ± 0.83 (69)	-0.96 ± 0.90 (68)	-34.85 ± 40.13 (69)	-40.91 ± 44.64 (68)
	ロラタジン 10 mg	2.13 ± 0.68 (70)	1.09 ± 0.72 (70)	0.99 ± 0.77 (69)	-1.04 ± 0.86 (70)	-1.14 ± 0.95 (69)	-46.19 ± 38.97 (70)	-49.31 ± 46.77 (69)
UR/FC[redacted]/III-02	プラセボ	2.14 ± 0.80 (73)	1.23 ± 0.73 (71)	1.26 ± 0.77 (69)	-0.91 ± 1.04 (71)	-0.87 ± 1.06 (69)	-33.94 ± 47.78 (70)	-34.98 ± 43.63 (68)
	ルパタジン 10 mg	2.30 ± 0.73 (69) p = 0.198	1.27 ± 0.87 (65) p = 0.762	1.07 ± 0.86 (59) p = 0.181	-1.05 ± 1.05 (65) p = 0.434	-1.27 ± 1.02 (59) p = 0.031	-40.90 ± 45.53 (64) p = 0.391	-54.07 ± 35.61 (58) p = 0.009
	エバスチン 10 mg	2.00 ± 0.83 (77)	1.03 ± 0.71 (76)	1.02 ± 0.79 (74)	-0.97 ± 1.06 (76)	-0.98 ± 1.11 (74)	-39.11 ± 48.98 (74)	-39.70 ± 55.91 (72)
UR/FC[redacted]/III-03	プラセボ	2.20 ± 0.69 (70)	1.45 ± 0.80 (69)	1.44 ± 0.84 (69)	-0.77 ± 0.87 (69)	-0.78 ± 0.89 (69)	-34.00 ± 36.51 (67)	-33.49 ± 38.72 (67)
	ルパタジン 10 mg	2.08 ± 0.71 (65) p = 0.312	0.96 ± 0.65 (65) p＜0.001	0.84 ± 0.73 (63) p＜0.001	-1.12 ± 0.81 (65) p = 0.017	-1.24 ± 0.88 (63) p = 0.004	-53.11 ± 30.59 (61) p = 0.002	-59.04 ± 34.48 (59) p＜0.001
	ルパタジン 20 mg	1.90 ± 0.69 (68)	0.86 ± 0.73 (68)	0.70 ± 0.72 (68)	-1.03 ± 0.82 (68)	-1.20 ± 0.88 (68)	-53.42 ± 38.10 (67)	-61.61 ± 38.39 (67)
	セチリジン 10 mg	1.83 ± 0.85 (66)	0.82 ± 0.71 (66)	0.80 ± 0.76 (66)	-1.01 ± 0.98 (66)	-1.03 ± 1.05 (66)	-51.96 ± 39.87 (60)	-53.25 ± 49.07 (60)
IC01RUP/IV/[redacted]	プラセボ	2.08 ± 0.65 (104)	1.59 ± 0.76 (104)	1.55 ± 0.84 (103)	-0.49 ± 0.86 (104)	-0.53 ± 0.97 (103)	-23.61 ± 42.89 (104)	-25.50 ± 59.18 (103)
	ルパタジン 10 mg	2.05 ± 0.74 (208) p = 0.681	1.49 ± 0.79 (206) p = 0.319	1.50 ± 0.87 (205) p = 0.696	-0.56 ± 0.80 (206) p = 0.518	-0.56 ± 0.90 (205) p = 0.478	-27.54 ± 41.80 (203) p = 0.314	-27.33 ± 56.03 (201) p = 0.615
併合データ（鼻汁）	プラセボ	2.05 ± 0.73 (370)	1.39 ± 0.79 (364)	1.34 ± 0.80 (358)	-0.67 ± 0.92 (364)	-0.72 ± 0.98 (358)	-27.28 ± 45.00 (358)	-29.88 ± 49.90 (352)
	ルパタジン 10 mg	2.07 ± 0.73 (469) p = 0.734	1.26 ± 0.81 (459) p = 0.015	1.20 ± 0.86 (444) p = 0.021	-0.82 ± 0.88 (459) p = 0.022	-0.87 ± 0.96 (444) p = 0.031	-36.31 ± 42.33 (448) p = 0.004	-37.28 ± 50.62 (432) p = 0.041
	ルパタジン 20 mg	1.92 ± 0.72 (184)	1.05 ± 0.75 (175)	0.89 ± 0.76 (168)	-0.88 ± 0.86 (175)	-1.03 ± 0.93 (168)	-42.26 ± 41.44 (170)	-50.29 ± 44.37 (163)

表 2.7.3.6-14　PAR 患者における臨床的有効性（投与期間：4 週間）：ITT 解析対象集団（4/7）

鼻内そう痒感								
RD 477/21416	プラセボ	1.50 ± 0.86 (54)	0.81 ± 0.73 (50)	0.73 ± 0.69 (49)	-0.75 ± 0.69 (50)	-0.80 ± 0.75 (49)	-52.90 ± 34.50 (44)	-57.44 ± 38.10 (43)
	ルパタジン 10 mg	1.44 ± 0.84 (54) p = 0.735	0.46 ± 0.58 (53) p = 0.007	0.47 ± 0.56 (51) p = 0.041	-1.00 ± 0.92 (53) p = 0.121	-1.04 ± 0.92 (51) p = 0.169	-67.43 ± 41.62 (45) p = 0.077	-66.67 ± 42.39 (45) p = 0.286
	ルパタジン 20 mg	1.24 ± 0.77 (45)	0.67 ± 0.65 (38)	0.41 ± 0.68 (32)	-0.67 ± 0.89 (38)	-1.00 ± 0.94 (32)	-45.38 ± 50.26 (33)	-68.34 ± 45.39 (28)
UR/FC[redacted]/III-01	プラセボ	1.54 ± 0.80 (69)	0.87 ± 0.81 (69)	0.77 ± 0.71 (68)	-0.67 ± 0.99 (69)	-0.78 ± 0.92 (68)	-45.88 ± 48.72 (63)	-54.95 ± 44.25 (62)
	ルパタジン 10 mg	1.34 ± 0.85 (73) p = 0.165	0.57 ± 0.66 (70) p = 0.020	0.49 ± 0.64 (66) p = 0.020	-0.79 ± 0.83 (70) p = 0.435	-0.86 ± 0.79 (66) p = 0.591	-58.62 ± 41.67 (59) p = 0.125	-64.77 ± 40.23 (56) p = 0.211
	ルパタジン 20 mg	1.39 ± 0.82 (71)	0.59 ± 0.64 (69)	0.50 ± 0.56 (68)	-0.81 ± 0.94 (69)	-0.91 ± 0.92 (68)	-55.17 ± 51.55 (59)	-60.57 ± 48.92 (58)
	ロラタジン 10 mg	1.60 ± 0.82 (70)	0.60 ± 0.65 (70)	0.48 ± 0.61 (69)	-1.00 ± 0.85 (70)	-1.11 ± 0.94 (69)	-62.31 ± 40.54 (65)	-64.62 ± 47.13 (64)
UR/FC[redacted]/III-02	プラセボ	2.07 ± 0.77 (73)	0.86 ± 0.64 (72)	0.76 ± 0.69 (69)	-1.19 ± 0.91 (72)	-1.33 ± 0.88 (69)	-55.38 ± 32.56 (71)	-62.28 ± 33.61 (68)
	ルパタジン 10 mg	1.84 ± 1.01 (69) p = 0.131	0.69 ± 0.73 (65) p = 0.147	0.58 ± 0.72 (58) p = 0.150	-1.14 ± 1.13 (65) p = 0.758	-1.16 ± 1.02 (58) p = 0.328	-58.06 ± 40.16 (56) p = 0.678	-66.08 ± 36.20 (49) p = 0.560
	エバスチン 10 mg	1.91 ± 0.85 (77)	0.66 ± 0.62 (76)	0.59 ± 0.63 (73)	-1.24 ± 1.03 (76)	-1.31 ± 1.11 (73)	-62.58 ± 38.55 (71)	-62.51 ± 47.26 (68)
UR/FC[redacted]/III-03	プラセボ	1.54 ± 0.97 (70)	1.04 ± 0.78 (70)	1.04 ± 0.84 (70)	-0.50 ± 0.90 (70)	-0.50 ± 0.95 (70)	-29.77 ± 46.91 (58)	-28.81 ± 57.03 (58)
	ルパタジン 10 mg	1.42 ± 0.91 (64) p = 0.459	0.67 ± 0.59 (65) p = 0.002	0.60 ± 0.69 (63) p = 0.001	-0.74 ± 0.94 (64) p = 0.134	-0.82 ± 1.05 (62) p = 0.067	-49.08 ± 50.00 (52) p = 0.039	-53.77 ± 55.78 (50) p = 0.024
	ルパタジン 20 mg	1.57 ± 0.96 (67)	0.51 ± 0.54 (68)	0.45 ± 0.55 (68)	-1.05 ± 0.98 (67)	-1.11 ± 0.91 (67)	-62.82 ± 39.09 (57)	-68.88 ± 33.81 (57)
	セチリジン 10 mg	1.42 ± 0.72 (66)	0.57 ± 0.62 (66)	0.55 ± 0.62 (66)	-0.85 ± 0.76 (66)	-0.88 ± 0.72 (66)	-57.81 ± 46.46 (59)	-60.70 ± 43.29 (59)
IC01RUP/IV/[redacted]	プラセボ	1.74 ± 0.78 (104)	1.20 ± 0.76 (104)	1.13 ± 0.77 (102)	-0.54 ± 0.81 (104)	-0.61 ± 0.89 (102)	-31.73 ± 50.57 (100)	-35.63 ± 54.29 (98)
	ルパタジン 10 mg	1.75 ± 0.77 (209) p = 0.880	0.98 ± 0.76 (208) p = 0.017	1.00 ± 0.81 (206) p = 0.179	-0.76 ± 0.79 (208) p = 0.022	-0.75 ± 0.89 (206) p = 0.141	-42.39 ± 66.08 (201) p = 0.157	-42.32 ± 75.99 (200) p = 0.436
併合データ （鼻内そう痒感）	プラセボ	1.69 ± 0.85 (370)	0.97 ± 0.76 (365)	0.89 ± 0.76 (358)	-0.74 ± 0.90 (365)	-0.81 ± 0.93 (358)	-40.92 ± 45.58 (336)	-46.13 ± 48.95 (329)
	ルパタジン 10 mg	1.62 ± 0.87 (469) p = 0.222	0.77 ± 0.72 (461) p＜0.001	0.76 ± 0.77 (444) p = 0.015	-0.85 ± 0.89 (460) p = 0.067	-0.86 ± 0.93 (443) p = 0.477	-49.92 ± 56.24 (413) p = 0.018	-50.05 ± 63.38 (400) p = 0.359
	ルパタジン 20 mg	1.42 ± 0.87 (183)	0.58 ± 0.61 (175)	0.46 ± 0.58 (168)	-0.87 ± 0.95 (174)	-1.01 ± 0.92 (167)	-55.93 ± 47.00 (149)	-65.40 ± 42.65 (143)

表 2.7.3.6-14　PAR 患者における臨床的有効性（投与期間：4 週間）：ITT 解析対象集団（5/7）

鼻閉								
RD 477/21416	プラセボ	2.11 ± 0.86 (54)	1.30 ± 0.90 (51)	1.15 ± 0.86 (49)	-0.78 ± 0.80 (51)	-0.89 ± 0.80 (49)	-37.75 ± 36.66 (48)	-43.84 ± 34.76 (46)
	ルパタジン 10 mg	2.24 ± 0.87 (54) p = 0.438	1.33 ± 1.01 (53) p = 0.668	1.17 ± 1.06 (51) p = 0.850	-0.89 ± 1.02 (53) p = 0.534	-1.03 ± 1.07 (51) p = 0.475	-39.87 ± 47.32 (50) p = 0.805	-46.69 ± 48.73 (48) p = 0.746
	ルパタジン 20 mg	2.24 ± 0.88 (45)	1.54 ± 1.02 (39)	1.25 ± 1.11 (32)	-0.66 ± 0.97 (39)	-0.91 ± 1.06 (32)	-31.34 ± 48.24 (37)	-47.37 ± 43.70 (30)
UR/FC[redacted]/III-01	プラセボ	2.04 ± 0.72 (69)	1.36 ± 0.85 (69)	1.31 ± 0.81 (68)	-0.68 ± 0.86 (69)	-0.73 ± 0.85 (68)	-29.46 ± 48.99 (67)	-34.77 ± 43.11 (66)
	ルパタジン 10 mg	2.01 ± 0.75 (73) p = 0.810	1.14 ± 0.91 (70) p = 0.134	1.00 ± 0.88 (66) p = 0.037	-0.89 ± 0.99 (70) p = 0.186	-1.01 ± 0.92 (66) p = 0.070	-40.91 ± 51.90 (69) p = 0.188	-50.65 ± 44.72 (65) p = 0.041
	ルパタジン 20 mg	1.85 ± 0.90 (71)	1.15 ± 0.85 (69)	1.03 ± 0.79 (68)	-0.72 ± 0.94 (69)	-0.84 ± 0.94 (68)	-38.17 ± 48.39 (62)	-45.43 ± 43.05 (61)
	ロラタジン 10 mg	1.79 ± 0.88 (70)	1.15 ± 0.87 (70)	0.94 ± 0.88 (69)	-0.64 ± 0.91 (70)	-0.83 ± 0.86 (69)	-32.93 ± 53.56 (65)	-46.79 ± 52.11 (64)
UR/FC[redacted]/III-02	プラセボ	1.99 ± 0.91 (73)	1.20 ± 0.82 (72)	1.23 ± 0.89 (67)	-0.77 ± 0.96 (72)	-0.76 ± 0.96 (67)	-33.16 ± 47.46 (67)	-33.36 ± 49.19 (63)
	ルパタジン 10 mg	2.22 ± 0.84 (69) p = 0.117	1.20 ± 0.85 (65) p = 0.959	1.08 ± 0.89 (59) p = 0.341	-1.05 ± 0.95 (65) p = 0.088	-1.19 ± 0.98 (59) p = 0.013	-43.14 ± 39.11 (62) p = 0.197	-53.08 ± 34.70 (57) p = 0.013
	エバスチン 10 mg	1.95 ± 0.89 (77)	1.02 ± 0.87 (76)	0.97 ± 0.84 (73)	-0.94 ± 1.04 (76)	-0.99 ± 1.06 (73)	-45.15 ± 47.00 (73)	-46.38 ± 49.85 (70)
UR/FC[redacted]/III-03	プラセボ	1.77 ± 0.93 (69)	1.34 ± 0.89 (69)	1.33 ± 0.89 (69)	-0.42 ± 0.97 (68)	-0.43 ± 0.92 (68)	-20.13 ± 51.07 (61)	-23.16 ± 52.66 (61)
	ルパタジン 10 mg	1.70 ± 0.90 (64) p = 0.683	1.10 ± 0.88 (65) p = 0.125	1.00 ± 0.95 (63) p = 0.047	-0.58 ± 0.90 (64) p = 0.316	-0.76 ± 0.96 (62) p = 0.050	-35.66 ± 48.87 (56) p = 0.096	-46.40 ± 52.24 (55) p = 0.019
	ルパタジン 20 mg	1.51 ± 1.05 (67)	0.95 ± 0.96 (68)	0.83 ± 0.94 (68)	-0.54 ± 0.87 (67)	-0.68 ± 0.94 (67)	-39.42 ± 54.32 (52)	-50.95 ± 53.05 (52)
	セチリジン 10 mg	1.65 ± 1.00 (66)	0.99 ± 0.88 (66)	1.03 ± 0.96 (66)	-0.66 ± 0.97 (66)	-0.62 ± 1.07 (66)	-42.22 ± 48.01 (56)	-40.42 ± 58.19 (56)
IC01RUP/IV/[redacted]	プラセボ	1.99 ± 0.82 (104)	1.50 ± 0.95 (104)	1.48 ± 0.94 (103)	-0.49 ± 0.82 (104)	-0.51 ± 0.94 (103)	-24.05 ± 41.68 (99)	-25.15 ± 48.73 (99)
	ルパタジン 10 mg	2.05 ± 0.79 (209) p = 0.570	1.64 ± 0.92 (208) p = 0.272	1.62 ± 0.93 (207) p = 0.197	-0.41 ± 0.81 (208) p = 0.456	-0.43 ± 0.90 (207) p = 0.277	-19.99 ± 56.33 (204) p = 0.167	-20.24 ± 74.90 (203) p = 0.184
併合データ（鼻閉）	プラセボ	1.98 ± 0.85 (369)	1.35 ± 0.89 (365)	1.32 ± 0.89 (356)	-0.61 ± 0.89 (364)	-0.65 ± 0.91 (355)	-29.28 ± 45.52 (342)	-31.42 ± 47.01 (335)
	ルパタジン 10 mg	2.04 ± 0.83 (469) p = 0.256	1.38 ± 0.94 (461) p = 0.717	1.31 ± 0.97 (446) p = 0.917	-0.66 ± 0.93 (460) p = 0.431	-0.73 ± 0.99 (445) p = 0.217	-30.41 ± 52.46 (441) p = 0.751	-33.66 ± 63.22 (428) p = 0.587
	ルパタジン 20 mg	1.82 ± 0.99 (183)	1.16 ± 0.95 (176)	0.99 ± 0.93 (168)	-0.64 ± 0.92 (175)	-0.79 ± 0.96 (167)	-36.93 ± 50.24 (151)	-47.84 ± 46.80 (143)

表 2.7.3.6-14　PAR 患者における臨床的有効性（投与期間：4 週間）：ITT 解析対象集団（6/7）

くしゃみ								
RD 477/21416	プラセボ	1.63 ± 0.81 (54)	0.88 ± 0.77 (50)	0.79 ± 0.63 (49)	-0.82 ± 0.87 (50)	-0.88 ± 0.81 (49)	-46.16 ± 39.93 (48)	-49.49 ± 39.27 (47)
	ルパタジン 10 mg	1.56 ± 0.74 (54) p = 0.621	0.58 ± 0.66 (53) p = 0.101	0.63 ± 0.70 (51) p = 0.035	-0.97 ± 0.86 (53) p = 0.382	-0.96 ± 0.84 (51) p = 0.643	-61.47 ± 47.77 (48) p = 0.092	-60.81 ± 45.39 (47) p = 0.199
	ルパタジン 20 mg	1.64 ± 0.74 (45)	0.77 ± 0.66 (38)	0.55 ± 0.64 (32)	-0.94 ± 0.94 (38)	-1.17 ± 0.91 (32)	-48.21 ± 55.47 (38)	-63.74 ± 41.04 (32)
UR/FC[redacted]/III-01	プラセボ	1.41 ± 0.83 (69)	0.84 ± 0.66 (69)	0.74 ± 0.69 (68)	-0.57 ± 0.84 (69)	-0.67 ± 0.88 (68)	-45.36 ± 37.53 (60)	-53.52 ± 41.14 (59)
	ルパタジン 10 mg	1.40 ± 0.79 (73) p = 0.950	0.64 ± 0.60 (70) p = 0.064	0.56 ± 0.64 (66) p = 0.112	-0.76 ± 0.85 (70) p = 0.179	-0.87 ± 0.91 (66) p = 0.203	-54.01 ± 47.78 (60) p = 0.272	-60.26 ± 49.74 (58) p = 0.425
	ルパタジン 20 mg	1.69 ± 0.69 (71)	0.62 ± 0.53 (69)	0.50 ± 0.48 (68)	-1.05 ± 0.72 (69)	-1.16 ± 0.69 (68)	-62.82 ± 33.75 (68)	-68.41 ± 32.31 (67)
	ロラタジン 10 mg	1.46 ± 0.81 (70)	0.71 ± 0.61 (70)	0.66 ± 0.70 (69)	-0.75 ± 0.86 (70)	-0.80 ± 0.98 (69)	-50.93 ± 45.00 (64)	-55.95 ± 57.78 (63)
UR/FC[redacted]/III-02	プラセボ	1.92 ± 0.88 (73)	0.98 ± 0.74 (72)	0.99 ± 0.79 (68)	-0.92 ± 1.07 (72)	-0.90 ± 1.11 (68)	-41.95 ± 44.08 (69)	-42.96 ± 51.76 (65)
	ルパタジン 10 mg	1.91 ± 0.90 (69) p = 0.975	0.71 ± 0.71 (65) p = 0.028	0.60 ± 0.64 (59) p = 0.004	-1.24 ± 1.04 (65) p = 0.074	-1.28 ± 0.97 (59) p = 0.043	-61.57 ± 40.51 (63) p = 0.009	-68.87 ± 31.11 (57) p = 0.003
	エバスチン 10 mg	2.13 ± 0.75 (77)	0.81 ± 0.73 (76)	0.79 ± 0.73 (73)	-1.30 ± 0.93 (76)	-1.33 ± 0.87 (73)	-58.64 ± 38.59 (76)	-61.49 ± 33.23 (73)
UR/FC[redacted]/III-03	プラセボ	1.88 ± 0.80 (69)	1.11 ± 0.80 (70)	1.17 ± 0.86 (70)	-0.77 ± 1.04 (69)	-0.71 ± 1.05 (69)	-37.96 ± 48.65 (68)	-35.15 ± 54.06 (68)
	ルパタジン 10 mg	1.78 ± 0.77 (64) p = 0.450	0.69 ± 0.57 (65) p = 0.001	0.56 ± 0.61 (63) p＜0.001	-1.08 ± 0.83 (64) p = 0.057	-1.22 ± 0.97 (62) p = 0.006	-58.35 ± 38.68 (60) p = 0.010	-65.16 ± 42.62 (58) p = 0.001
	ルパタジン 20 mg	1.81 ± 0.70 (68)	0.51 ± 0.54 (68)	0.50 ± 0.59 (68)	-1.30 ± 0.77 (68)	-1.30 ± 0.82 (68)	-69.31 ± 31.19 (66)	-70.07 ± 32.78 (66)
	セチリジン 10 mg	1.85 ± 0.81 (66)	0.60 ± 0.68 (66)	0.59 ± 0.60 (66)	-1.25 ± 0.79 (66)	-1.26 ± 0.76 (66)	-67.72 ± 32.58 (62)	-66.32 ± 30.49 (62)
IC01RUP/IV/[redacted]	プラセボ	1.79 ± 0.78 (104)	1.33 ± 0.77 (104)	1.21 ± 0.78 (103)	-0.46 ± 0.88 (104)	-0.58 ± 0.94 (103)	-25.16 ± 81.73 (104)	-28.50 ± 71.59 (103)
	ルパタジン 10 mg	1.80 ± 0.77 (209) p = 0.964	1.07 ± 0.77 (207) p = 0.001	1.05 ± 0.80 (206) p = 0.081	-0.73 ± 0.79 (207) p = 0.001	-0.75 ± 0.88 (206) p = 0.098	-40.53 ± 52.60 (204) p＜0.001	-41.16 ± 58.07 (204) p = 0.032
併合データ（くしゃみ）	プラセボ	1.74 ± 0.83 (369)	1.07 ± 0.77 (365)	1.01 ± 0.79 (358)	-0.68 ± 0.96 (364)	-0.72 ± 0.97 (357)	-33.00 ± 59.05 (349)	-36.73 ± 57.33 (342)
	ルパタジン 10 mg	1.72 ± 0.80 (469) p = 0.770	0.82 ± 0.72 (460) p＜0.001	0.80 ± 0.75 (445) p＜0.001	-0.91 ± 0.87 (459) p＜0.001	-0.93 ± 0.92 (444) p = 0.002	-49.63 ± 48.88 (435) p＜0.001	-49.88 ± 52.61 (424) p = 0.001
	ルパタジン 20 mg	1.72 ± 0.70 (184)	0.61 ± 0.57 (175)	0.51 ± 0.56 (168)	-1.12 ± 0.80 (175)	-1.22 ± 0.79 (168)	-62.08 ± 39.30 (172)	-68.17 ± 34.20 (165)

表 2.7.3.6-14　PAR 患者における臨床的有効性（投与期間：4 週間）：ITT 解析対象集団（7/7）

眼のかゆみ								
RD 477/21416	プラセボ	0.98 ± 0.94 (54)	0.53 ± 0.67 (50)	0.38 ± 0.53 (49)	-0.45 ± 0.96 (50)	-0.62 ± 1.03 (49)	-53.57 ± 46.81 (32)	-70.85 ± 40.95 (32)
	ルパタジン 10 mg	0.98 ± 0.92 (54) p = 1.000	0.34 ± 0.66 (53) p = 0.302	0.28 ± 0.65 (51) p = 0.140	-0.65 ± 0.81 (53) p = 0.264	-0.73 ± 0.93 (51) p = 0.574	-70.03 ± 39.51 (33) p = 0.130	-71.07 ± 50.23 (33) p = 0.985
	ルパタジン 20 mg	0.98 ± 0.97 (45)	0.46 ± 0.67 (38)	0.27 ± 0.59 (32)	-0.49 ± 0.93 (38)	-0.70 ± 0.91 (32)	-61.90 ± 50.35 (23)	-78.21 ± 39.48 (20)
UR/FC[redacted]/III-01	プラセボ	0.77 ± 0.83 (69)	0.58 ± 0.71 (69)	0.55 ± 0.65 (68)	-0.19 ± 0.75 (69)	-0.23 ± 0.87 (68)	-42.33 ± 52.77 (37)	-50.39 ± 42.74 (37)
	ルパタジン 10 mg	1.12 ± 0.96 (73) p = 0.019	0.41 ± 0.57 (70) p = 0.125	0.39 ± 0.61 (66) p = 0.135	-0.72 ± 0.95 (70) p＜0.001	-0.76 ± 1.04 (66) p = 0.002	-61.45 ± 47.09 (47) p = 0.084	-63.10 ± 54.73 (45) p = 0.253
	ルパタジン 20 mg	0.97 ± 0.89 (71)	0.44 ± 0.57 (69)	0.39 ± 0.52 (68)	-0.54 ± 0.86 (69)	-0.59 ± 0.89 (68)	-59.58 ± 41.48 (45)	-59.52 ± 43.71 (44)
	ロラタジン 10 mg	0.97 ± 0.97 (69)	0.47 ± 0.62 (70)	0.29 ± 0.49 (69)	-0.49 ± 0.91 (69)	-0.67 ± 0.96 (68)	-58.04 ± 39.73 (40)	-74.54 ± 32.23 (39)
UR/FC[redacted]/III-02	プラセボ	1.53 ± 1.21 (73)	0.60 ± 0.60 (71)	0.57 ± 0.61 (68)	-0.93 ± 1.24 (71)	-0.90 ± 1.27 (68)	-61.39 ± 44.77 (52)	-65.67 ± 43.94 (48)
	ルパタジン 10 mg	1.36 ± 1.29 (69) p = 0.416	0.39 ± 0.65 (65) p = 0.052	0.33 ± 0.61 (59) p = 0.033	-0.95 ± 1.27 (65) p = 0.950	-0.95 ± 1.22 (59) p = 0.817	-71.34 ± 36.22 (40) p = 0.255	-80.74 ± 28.60 (34) p = 0.084
	エバスチン 10 mg	1.34 ± 1.12 (77)	0.37 ± 0.53 (75)	0.43 ± 0.58 (72)	-0.96 ± 1.18 (75)	-0.92 ± 1.19 (72)	-69.75 ± 42.55 (54)	-66.31 ± 46.59 (53)
UR/FC[redacted]/III-03	プラセボ	1.07 ± 0.94 (70)	0.62 ± 0.67 (70)	0.57 ± 0.70 (70)	-0.45 ± 0.84 (70)	-0.50 ± 0.85 (70)	-43.66 ± 47.64 (47)	-47.57 ± 51.00 (47)
	ルパタジン 10 mg	1.28 ± 0.92 (64) p = 0.193	0.48 ± 0.52 (65) p = 0.182	0.45 ± 0.66 (63) p = 0.312	-0.79 ± 0.86 (64) p = 0.021	-0.83 ± 0.89 (62) p = 0.030	-59.40 ± 41.71 (49) p = 0.088	-62.89 ± 49.80 (48) p = 0.077
	ルパタジン 20 mg	0.96 ± 0.89 (67)	0.31 ± 0.52 (68)	0.26 ± 0.45 (68)	-0.64 ± 0.96 (67)	-0.70 ± 0.96 (67)	-70.21 ± 45.29 (43)	-71.37 ± 43.82 (43)
	セチリジン 10 mg	1.03 ± 1.00 (65)	0.50 ± 0.75 (66)	0.49 ± 0.78 (65)	-0.54 ± 0.85 (65)	-0.54 ± 0.82 (64)	-49.82 ± 57.17 (39)	-52.12 ± 59.09 (38)
IC01RUP/IV/[redacted]	プラセボ	1.24 ± 0.97 (102)	0.94 ± 0.77 (103)	0.85 ± 0.77 (102)	-0.30 ± 0.86 (101)	-0.40 ± 0.98 (100)	-25.06 ± 66.18 (79)	-32.32 ± 73.90 (78)
	ルパタジン 10 mg	1.22 ± 0.93 (206) p = 0.905	0.76 ± 0.81 (206) p = 0.236	0.73 ± 0.81 (202) p = 0.707	-0.46 ± 0.82 (204) p = 0.325	-0.48 ± 0.89 (200) p = 0.826	-37.72 ± 65.60 (160) p = 0.138	-38.21 ± 76.23 (157) p = 0.555
併合データ （眼のかゆみ）	プラセボ	1.14 ± 1.02 (368)	0.66 ± 0.70 (363)	0.71 ± 0.68 (357)	-0.48 ± 0.96 (361)	-0.53 ± 1.03 (355)	-43.49 ± 55.41 (247)	-48.37 ± 58.03 (242)
	ルパタジン 10 mg	1.21 ± 1.00 (466) p = 0.326	0.55 ± 0.72 (459) p = 0.031	0.54 ± 0.74 (441) p = 0.231	-0.65 ± 0.93 (456) p = 0.009	-0.67 ± 0.98 (438) p = 0.053	-53.51 ± 55.77 (329) p = 0.033	-51.48 ± 65.69 (317) p = 0.560
	ルパタジン 20 mg	0.97 ± 0.91 (183)	0.39 ± 0.57 (175)	0.31 ± 0.51 (168)	-0.57 ± 0.91 (174)	-0.65 ± 0.92 (167)	-64.18 ± 44.75 (111)	-67.78 ± 43.24 (107)

変化率の計算は、差／ベースライン値 × 100 で行った。

ITT 解析対象集団において、ルパタジン 10 mg とプラセボとの間にのみ有意差が認められた。

結果は、平均値 ± 標準偏差（n）で表示した。

目次

2.7.3 臨床的有効性の概要：慢性蕁麻疹（CU）及び皮膚疾患に伴うそう痒 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 試験方法と設定根拠 5
2.7.3.1.1.1 CU 患者を対象とした二重盲検比較試験（試験番号 TK-041-0201、2.7.6.45、評価資料） 5
2.7.3.1.1.2 皮膚疾患に伴うそう痒患者を対象とした長期投与試験（試験番号 TK-041-0202、2.7.6.51、評価資料） 10
2.7.3.1.1.3 蕁麻疹患者を対象とした海外臨床試験 17
2.7.3.2 個々の試験結果の要約：CU 及び皮膚疾患に伴うそう痒 17
2.7.3.2.1 CU患者を対象としたプラセボ対照二重盲検無作為化並行群間比較試験（試験番号 TK-041-0201、2.7.6.45、国内試験、評価資料） 19
2.7.3.2.2 皮膚疾患に伴うそう痒患者を対象とした長期投与試験（試験番号 TK-041-0202、2.7.6.51、国内試験、評価資料） 21
2.7.3.2.3 CU 患者に複数用量のルパタジンを 4 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較、用量設定試験（試験番号 IC02RUP/II/[redacted]、2.7.6.46、海外試験、参考資料） 23
2.7.3.2.4 CU 患者にルパタジン 10 mg、20 mg 及びプラセボを 6 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する、第 III 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験（試験番号 IC010RUP/3/[redacted]、2.7.6.47、海外試験、参考資料） 23
2.7.3.2.5 成人蚊咬傷アレルギー患者 30 例にルパタジン 10 mg を投与したときの、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験（試験番号 DM03/RUP/IV/[redacted]、2.7.6.48、海外試験、参考資料） 24
2.7.3.2.6 ACU 患者にルパタジン 20 mg 及びプラセボを投与したときの CSTT の改善を評価する、二重盲検、クロスオーバー、POC 試験（試験番号 DC02/RUP/IV/[redacted]、2.7.6.49、海外試験、参考資料） 24
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析：CU 及び皮膚疾患に伴うそう痒 25
2.7.3.3.1 CU を対象とした国内臨床試験（試験番号 TK-041-0201）及び海外臨床試験の選択基準／除外基準の比較 25
2.7.3.3.2 日本人及び外国人における CU 及び皮膚疾患に伴うそう痒に対する有効性の比較 27
2.7.3.3.3 日本人におけるルパタジン 10 mg と 20 mg の有効性の考察（試験番号 TK-041-0201、TK-041-0202） 29
2.7.3.3.3.1 主要評価項目（試験番号 TK-041-0201） 29
2.7.3.3.3.2 副次評価項目（試験番号 TK-041-0201） 29

2.7.3.3.3.3 部分集団解析（治療期 2 週目の総そう痒スコアのベースラインからの変化量）（試験番号 TK-041-0201） 30
2.7.3.3.3.4 20 mg への増量基準に合致する例数及び割合（試験番号 TK-041-0201） 34
2.7.3.3.3.5 ルパタジン 20 mg へ増量した例数及び増量後の投与期間（試験番号 TK-041-0202） 34
2.7.3.3.3.6 増量開始時期の分布（試験番号 TK-041-0202） 34
2.7.3.3.3.7 増量例及び投与量固定例別総そう痒スコアの治療期 2 週目のベースラインからの変化量（試験番号 TK-041-0202） 36
2.7.3.3.3.8 増量例及び投与量固定例の総そう痒スコアの推移（試験番号 TK-041-0202） 36
2.7.3.3.3.9 増量例における増量前後の総そう痒スコア（試験番号 TK-041-0202） 39
2.7.3.3.3.10 増量後に減量した症例における増量及び減量前後の症状スコアのベースラインからの変化量（試験番号 TK-041-0202） 39
2.7.3.3.3.11 まとめ 40
2.7.3.3.4 海外有効性の併合データ 40
2.7.3.3.4.1 レスポンダー解析：CU 44
2.7.3.3.5 部分集団解析（試験番号 TK-041-0201、TK-041-0202） 46
2.7.3.3.5.1 年齢区分及び疾患群による部分集団解析（総そう痒スコアのベースラインからの変化量）（試験番号 TK-041-0202） 46
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析：CU 及び皮膚疾患に伴うそう痒 49
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 49
2.7.3.6 付録：CU 及び皮膚疾患に伴うそう痒 49

用語及び略語一覧

略語	定義	定義（日本語）
ACU	Acquired Cold Urticaria	寒冷蕁麻疹
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
AR	Allergic Rhinitis	アレルギー性鼻炎
CSTT	Critical stimulation Time Thresholds	許容刺激時間閾値
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CTT	Critical Temperature Thresholds	許容限度温度
CU	Chronic Urticaria	慢性蕁麻疹
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DLQI	Dermatology Life Questionnaire Index	－
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
ITT	Intention-to-treat	－
LOCF	Last Observation Carried Forward	－
MNW	Mean Number of Wheals	平均膨疹数
MPS	Mean Pruritus Score	平均そう痒スコア
MTSS	Mean Total Symptoms Score	毎日の平均合計症状スコア、MPS と MNW スコアの和、膨疹スコアとそう痒スコアの和
PAF	Platelet-Activating Factor	血小板活性化因子
POC	Proof-of-concept	－
PP	Per Protocol	治験実施計画書に適合した対象集団
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した対象集団
QOL	Quality of Life	生活の質
SAR	Seasonal Allergic Rhinitis	季節性アレルギー性鼻炎
UAS	Urticaria Activity Score	蕁麻疹活動性スコア
VAS	Visual Analogic Scale	視覚的アナログ尺度

2.7.3 臨床的有効性の概要：慢性蕁麻疹（CU）及び皮膚疾患に伴うそう痒

2.7.3.1 背景及び概観

ルパタジンは、選択的ヒスタミン H_1 受容体拮抗作用を有するピペリジニル骨格と PAF の受容体への拮抗作用を有するルチジニル骨格を併せ持つ、第二世代抗ヒスタミン薬である。これまでに欧州を中心とした 80 箇国以上（2016 年 6 月末時点）において、AR 及び蕁麻疹の効能・効果が承認されている。

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

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

以上の通り、本剤の CU 及び皮膚疾患に伴うそう痒に対する有効性評価に関しては、CU 患者を対象とした二重盲検比較試験（2.7.6.45）及び皮膚疾患に伴うそう痒患者を対象とした長期投与試験（2.7.6.51）を評価資料とした（表 2.7.3.1-1 及び表 2.7.3.1-4 参照）。さらに、CU 患者を対象とした海外臨床試験（2.7.6.46 及び 2.7.6.47）及び CU 以外の蕁麻疹患者（以下、非 CU）を対象とした臨床試験（2.7.6.48 及び 2.7.6.49）を参考資料として有効性を検討した。

2.7.3.1.1　試験方法と設定根拠

2.7.3.1.1.1　CU 患者を対象とした二重盲検比較試験（試験番号 TK-041-0201、2.7.6.45、評価資料）

TK-041-0201 試験の試験方法と設定根拠を表 2.7.3.1-1 に示す。

表 2.7.3.1-1　TK-041-0201 試験の概要（1/5）

試験番号	TK-041-0201
治験の標題	慢性蕁麻疹患者を対象とした二重盲検比較試験
治験の種類	第 III 相試験（検証的試験）
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間
治験薬	ルパタジン：1 錠中にルパタジン 10 mg（フマル酸塩として 12.8 mg）を含有する錠剤 プラセボ：ルパタジンを含まないルパタジンと同一の添加物を含有する錠剤（プラセボ）
投与群	1. ルパタジン 10 mg 群 2. ルパタジン 20 mg 群 3. プラセボ群 ＜設定根拠＞ 海外における CU に対するルパタジンの臨床用量は 12 歳以上で 10 mg/day である。日本人と外国人の薬物動態の類似性より、日本人患者における至適用量と考えられる 10 mg/day を、また、実臨床上は症状等に応じて増量される可能性もあることから、海外の臨床試験において 10 mg/day と同様の有効性、安全性が確認されている 2 倍量の 20 mg/day を設定し、対照としてプラセボを置くこととした。
治験期間	観察期：7 日間 治療期：14 日間 ＜設定根拠＞ 類薬の CU を対象とした多くの国内臨床試験例においては、2 週間の投与期間で実施されていること、また蕁麻疹診療ガイドライン [1)]において CU の治療において、1 つの抗ヒスタミン薬の効果は 1～2 週間継続して内服した後に評価することが推奨されていることを踏まえ有効性の評価期間として治療期を 2 週間と設定した。
投与方法	治療期：無作為に割付けられた治験薬 2 錠（ルパタジンを 2 錠、プラセボを 2 錠もしくはルパタジン及びプラセボ各 1 錠ずつ）を 1 日 1 回朝食前に 2 週間経口投与した。
選択基準	・　同意取得時に 12 歳以上 65 歳未満の外来患者（性別は不問） ・　原因不明のまま、1 箇月以上発斑（紅斑・膨疹）を繰り返している CU 患者 ・　治療期開始日前 3 日間のいずれの日においても総そう痒スコア（日中のかゆみスコア及び夜間のかゆみスコアの合計）が 2 点以上（表 2.7.3.1-2）、かつ膨疹数のスコアが 1 点以上（表 2.7.3.1-3）である者 ・　患者日誌を適切かつ正確に記入できる者 ・　本人から文書による同意を得た者。未成年の場合は、代諾者からの文書による同意を得ると共に本人からも同意（assent）を得た者
除外基準	・　主たる病型が刺激誘発型の蕁麻疹［物理性蕁麻疹（ACU、日光蕁麻疹、温熱蕁麻疹等）、コリン性蕁麻疹及び接触蕁麻疹等］である者 ・　他の皮膚疾患を合併し、有効性の評価に影響すると治験責任／分担医師が判断した者

表 2.7.3.1-1　TK-041-0201 試験の概要（2/5）

除外基準（続き）	・　コントロールされていない軽症及び中等症の気管支喘息患者（注射・内服・吸入のステロイド製剤を使用しなければならない状態の患者）、又は重症な気管支喘息の患者 ・　本剤を含む抗ヒスタミン薬又は治験薬の成分に対し過敏症の既往のある者 ・　以下の薬剤・療法等について、規定された期間、服薬／使用を避けることができない者 観察期開始から治療期終了まで： 抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、非ステロイド抗炎症薬、strong 以下のステロイド外用剤、副交感神経遮断薬（抗コリン薬）、生物学的製剤（ヒスタミン加人免疫グロブリン等）、向精神薬（精神安定剤、抗精神病薬、不眠症治療薬、抗うつ剤）、ジアフェニルスルホン及びこれらの薬剤と類似の薬理作用を有する薬剤（例えば抗ヒスタミン・抗アレルギー作用が期待される漢方薬等）[a]、減感作療法、CYP3A4 阻害作用のある薬剤（ケトコナゾール等のアゾール系抗真菌薬、エリスロマイシン等のマクロライド系抗生物質等）、CYP3A4 誘導作用のある薬剤（リファンピシン、フェニトイン等）、グレープフルーツジュース、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）を含有する食品等 a：ただし、「併用制限薬剤・療法」に該当する局所外用剤を除く 観察期 1 週間前から治療期終了まで： ステロイド製剤（内服・注射・吸入・坐剤等の全身性の製剤、ただしデポ製剤を除く）、very strong 以上のステロイド外用剤、免疫抑制剤、光線療法 観察期 3 週間前から治療期終了まで： ステロイドデポ製剤 ・　減感作療法を施行中の者又はスクリーニング実施前 3 年以内に施行歴を有する者 ・　重度[b]な肝胆道系障害を有する者 ・　重度[b]な腎及び尿路障害を有する者 ・　その他の重度[b]な合併症を有する者 ・　授乳中、妊娠中又は妊娠している可能性のある者並びに本人又はそのパートナーが妊娠を希望している者 ・　他の治験薬の投与を受けている者、又はスクリーニング実施前 3 箇月以内に他の治験薬の投与を受けた者 ・　その他、治験責任／分担医師が本治験の対象として不適格であると判断した者 b：CTCAE ver. 4.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版における Grade 3 以上に相当する
有効性評価項目	観察期及び治療期を通じて、被験者が毎日のそう痒及び膨疹について、症状の程度を予め定めたスコア（表 2.7.3.1-2 及び表 2.7.3.1-3）から選択し、患者日誌に記載した。 主要評価項目： 総そう痒スコア（日中のかゆみスコア及び夜間のかゆみスコアの合計）について、治療期 2 週目（治療期 7～13 日後の 7 日間の平均）のベースライン（治療期開始日前 3 日間の平均）からの変化量 副次評価項目： ・　総そう痒スコアについて、治療期 2 週目を除く各評価時期［治療期 3 日間（治療期 1～3 日後の平均）、治療期 1 週間（6 日間）（治療期 1～6 日後の平均）、治療期 2 週間（治療期 1～13 日後の平均）、最終評価時点（本登録日の 2 日後以降であり、かつ最終評価日、最終評価日の 1 日前～最終評価日の 6 日前の日付で評価された最大 7 日間の平均）］のベースラインからの変化量

表 2.7.3.1-1　TK-041-0201 試験の概要（3/5）

有効性評価項目（続き）	・ 各症状スコア（日中のかゆみ、夜間のかゆみ、膨疹数、皮疹の持続時間）について、治療期 2 週目、治療期 3 日間、治療期 1 週間（6 日間）、治療期 2 週間、最終評価時点のベースラインからの変化量 ・ 各症状スコア、そう痒及び膨疹数スコア、総そう痒スコアについて、治療期 2 週間の経時推移 ・ 治療期 2 週後（又は中止時）に治験薬の効果について、患者の全般的印象を以下の 6 段階で評価 ［1. 大変良くなった］、［2. 良くなった］、［3. 少し良くなった］、［4. 変わらない］、［5. 悪くなった］、［6. 判定不能］ ・ 治療期 2 週後（又は中止時）に治療期開始前と CU の症状を比較し、治験薬の効果について、医師の全般的印象を以下の 6 段階で評価 ［1. 大変良くなった］、［2. 良くなった］、［3. 少し良くなった］、［4. 変わらない］、［5. 悪くなった］、［6. 判定不能］ ・ 治療期開始日及び治療期 2 週後（又は中止時）の DLQI を比較 ・ 海外の蕁麻疹ガイドラインにおける評価指標（UAS7）に準じた評価項目 （1） そう痒及び膨疹数スコア［平均そう痒スコア（日中のかゆみと夜間のかゆみの平均）及び膨疹数スコアの合計］の各評価時期［治療期 2 週目、治療期 3 日間、治療期 1 週間（6 日間）、治療期 2 週間、最終評価時点］におけるベースラインからの変化量 （2） 治療期 1 週間（7 日間）（治療期 1～7 日後の平均）の総そう痒スコア、そう痒及び膨疹数スコア、各症状スコアのベースラインからの変化量
主な統計解析	＜解析対象集団＞ 主要評価項目の解析（主要解析）については、FAS を主たる解析対象集団とした。この結果の頑健性を評価するために、PPS を対象として同様の解析を実施した。 ＜有効性評価項目＞ 主要評価項目： 治療期 2 週目における、総そう痒スコアのベースラインからの変化量について、ベースラインを共変量、投与群及び年齢区分を因子として、ANCOVA モデルを用いて、各群の最小二乗平均と 95%両側信頼区間を算出し、最小二乗平均の群間差に基づいた 10 mg 群及び 20 mg 群のプラセボ群に対する優越性を評価した。有意水準は片側 2.5%とした。多重性の考慮として、10 mg 群とプラセボ群、20 mg 群とプラセボ群の順に検定を行う閉手順を用いた。

表 2.7.3.1-1　TK-041-0201 試験の概要（4/5）

主な統計解析（続き）	副次評価項目： ・ 総そう痒スコアの治療期 2 週目を除く各評価時期におけるベースラインからの変化量について、ベースラインを共変量、投与群及び年齢区分を因子として、ANCOVA モデルを用いて、各群の最小二乗平均と 95%信頼区間を算出し、最小二乗平均の群間差に基づいた 10 mg 群及び 20 mg 群のプラセボ群に対する優越性を評価した。また、各評価時期における値及びベースラインからの変化量について、投与群ごとに要約統計量を算出した。 ・ そう痒及び膨疹数スコアの治療期 2 週目におけるベースラインからの変化量について、ベースラインを共変量、投与群及び年齢区分を因子として、ANCOVA モデルを用いて、各群の最小二乗平均と 95%両側信頼区間を算出し、最小二乗平均の群間差に基づいた 10 mg 群及び 20 mg 群のプラセボ群に対する優越性を評価した。また、各評価時期における値及びベースラインからの変化量について、投与群ごとに要約統計量を算出した。 ・ 各症状スコア（日中のかゆみ、夜間のかゆみ、膨疹数、皮疹の持続時間）の治療期 2 週目におけるベースラインからの変化量について、ベースラインを共変量、投与群及び年齢区分を因子として、ANCOVA モデルを用いて、各群の最小二乗平均と 95%両側信頼区間を算出し、最小二乗平均の群間差に基づいた 10 mg 群及び 20 mg 群のプラセボ群に対する優越性を評価した。また、各評価時期における値及びベースラインからの変化量について、投与群ごとに要約統計量を算出した。 ・ 総そう痒スコア、そう痒及び膨疹数スコア、各症状スコアについて、投与群ごとに日ごとの評価値の平均 ± 標準偏差の推移図を作成した。 ・ 各評価時期における患者の全般的印象について、投与群ごとに集計した。また、10 mg 群とプラセボ群、20 mg 群とプラセボ群の群間比較を 2 標本 Wilcoxon 検定により行った。 ・ 各評価時期における医師の全般的印象について、投与群ごとに集計した。また、10 mg 群とプラセボ群、20 mg 群とプラセボ群の群間比較を 2 標本 Wilcoxon 検定により行った。 ・ DLQI（QOL）の治療期 2 週後又は中止時の総合スコアにおける治療期開始日からの変化量について、治療期開始日の総合スコアを共変量、投与群及び年齢区分を因子として、ANCOVA モデルを用いて、各群の最小二乗平均と 95%両側信頼区間を算出し、最小二乗平均の群間差に基づいた 10 mg 群及び 20 mg 群のプラセボ群に対する優越性を評価した。また、各評価時期におけるスコア及び治療期開始日からの変化量について、投与群ごとに要約統計量を算出した。 ・ 主要評価の解析に対して、欠測値に関する感度解析を行った。 ・ 小児及び成人の分類で部分集団解析を行った。
目標症例数	目標症例数：270 例（1 群 90 例） ただし、12 歳以上 18 歳未満を少なくとも合計 12 例（1 群 4 例）含めることとした。 ＜設定根拠＞ 海外において外国人 CU 患者を対象に実施された第 III 相試験（2.7.6.47）成績において、総そう痒スコア（午前及び午後のかゆみの合計）について、7～13 日の 7 日間の期間平均値並びにベースラインからの変化量を FAS 解析により算出した。

表 2.7.3.1-1　TK-041-0201 試験の概要（5/5）

<table>
<tr><td>目標症例数（続き）</td><td>この際、1 日の総そう痒スコアに欠測がある場合は、直前値を代入する LOCF 法により補完した。
<table>
<tr><th>試験記号</th><th>投与群</th><th>ベースライン</th><th>期間平均スコア</th><th>変化量</th></tr>
<tr><td rowspan="3">IC010RUP/3/[redacted]</td><td>プラセボ群</td><td>4.77±1.62（111）</td><td>2.84±1.71（111）</td><td>-1.93±1.76（111）</td></tr>
<tr><td>10 mg 群</td><td>4.71±1.59（110）</td><td>1.99±1.65（110）</td><td>-2.72±2.04（110）</td></tr>
<tr><td>20 mg 群</td><td>4.57±1.84（108）</td><td>1.90±1.82（108）</td><td>-2.67±1.93（108）</td></tr>
</table>
平均値±標準偏差（例数）

本算出結果をもとに本治験におけるプラセボ群の変化量を-1.9、10 mg 群の変化量を-2.7、共通の標準偏差を 1.9 とし、有意水準 2.5%（片側）、検出力 80%で症例数を見積もったところ、1 群あたり 89 例であった。また本治験においては FAS 解析を用いること、主要評価データは毎日被験者に記載を求める患者日誌により収集することから、治療期開始後のデータが全く得られない症例は想定し難く、その結果脱落率を考慮する特段の必要性はないと判断し、目標例数は各群 90 例、合計 270 例とした。
なお、本剤 20 mg のプラセボに対する優越性評価も主要評価に設定することから、20 mg 群についても同様に海外第 III 相試験（2.7.6.47）において総そう痒スコアの変化量を算出した。その結果をもととして想定される本治験における 20 mg 群の変化量は-2.7、プラセボ群との共通の標準偏差は 1.9 であり、10 mg 群とプラセボ群による症例数算定条件と同一であった。

小児（12～17 歳）の症例数については、小児 CU 患者の症例集積性（実施可能性）より本治験に組入れ可能な患者は成人の 4%程度と考えられ、また 4%の割合においても「国際共同治験に関する基本的な考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付薬食審査発第 0928010 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）6.（2）方法 2 の考えに基づき、小児と成人が同様の傾向を示す確率は 70%以上の確率となることから、目標症例数 270 例（1 群 90 例）の 4%程度、少なくとも 12 例（1 群 4 例）を含めることとした。</td></tr>
<tr><td>試験実施期間</td><td>20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日</td></tr>
<tr><td>資料番号</td><td>5.3.5.1.1u-sp</td></tr>
</table>

表 2.7.3.1-2　そう痒スコア

スコア	日中のかゆみ	夜間のかゆみ
4	いてもたってもいられないかゆみ	かゆくてほとんど眠れない
3	かなり痒く、人前でも掻く	かゆくて目がさめる
2	ときに手がゆき、軽く掻く程度であまり気にならない	多少かゆみはあるが、掻けば治まる。かゆみのために目が覚めることはない
1	ときにむずむずするが、とくに掻かなくても我慢できる	就寝時わずかに痒いが特に意識して掻くほどでない。よく眠れる
0	ほとんどあるいはまったく痒みを感じない	ほとんどあるいはまったく痒みを感じない

（白取の基準 [2)]に準じる）

表 2.7.3.1-3 膨疹数

スコア	膨疹数
4	直径 3cm 以内の膨疹が 50 個以上、又は直径 3cm 以上の膨疹が 10 個以上
3	直径 3cm 以内の膨疹が 10 個以上 49 個まで、又は直径 3cm 以上の膨疹が 1 個から 9 個まで
2	直径 3cm 以内の膨疹が 6 個から 9 個まで
1	直径 3cm 以内の膨疹が 1 個から 5 個まで
0	全くなし

（慢性蕁麻疹患者 QOL の検討 岩本和真著 [3)]）

2.7.3.1.1.2 皮膚疾患に伴うそう痒患者を対象とした長期投与試験（試験番号 TK-041-0202、2.7.6.51、評価資料）

TK-041-0202 試験の試験方法と設定根拠を表 2.7.3.1-4 に示す。

表 2.7.3.1-4　TK-041-0202 試験の概要（1/6）

試験番号	TK-041-0202
治験の標題	皮膚疾患に伴うそう痒を対象とした長期投与試験
治験の種類	第 III 相試験
試験デザイン	多施設共同、非盲検
治験薬	ルパタジン：1 錠中にルパタジン 10 mg（フマル酸塩として 12.8 mg）を含有する錠剤
治験期間	観察期：7 日間 治療期：最短 12 週間、最長 52 週間 ＜設定根拠＞ 「皮膚疾患に伴うそう痒」については、アレルギー反応が要因とされる種々関連疾患に対する対症療法としての使用が主となると考えられ、その結果、個々の病態により薬剤投与期間は必ずしも一定でないことが想定される。例えば、病態としては長期に渡ると考えられるアトピー性皮膚炎に係るガイドライン[4)]にあっては 2 週間程度使用し、その効果により増量や薬剤の変更を考慮することが推奨されているが、明確に薬剤投与期間を想定することは困難と考えられる。 また、CU においては、自発的に膨疹が出没することを特徴とし、症状消失後しばらくは病勢が持続していることが多いことから、薬物治療により症状が消失又は軽快した後もしばらく抗ヒスタミン薬の内服を続ける方が良い[1)]とされている。 以上のことから、CU 患者を含めた「皮膚疾患に伴うそう痒」患者では、本剤が長期にわたり投与される可能性があることから、長期投与試験の投与期間については、最短 12 週間と設定し、12 週投与終了後も継続投与が必要な被験者については最長 52 週間まで投与を継続するものとした。 一方、CU においては、症状の消失により治療を中止した場合には、比較的短期間で症状が再燃する場合も多く、本治験において、12 週投与終了時に症状が消失し、継続投与を望まない被験者をその時点で一義的に治験中止とすることは、症例数の減少により本剤の長期投与時の評価が困難になる可能性を否定できないのみならず、想定される臨床使用実態を必ずしも反映していないと考えられることから、12 週以降については、終了基準に従い、患者の症状が消失した場合において、治験責任／分担医師の判断で 1 週間以内の治験薬の休薬期間を設けることを可能とし、休薬後に投与継続（再開）の可否を判断することができるものとした。
投与方法	治療期 2 週後まで：1 日 1 回朝食前に 10 mg（ルパタジン 1 錠）を経口投与した。 治療期 2 週後以降：1 日 1 回可能な限り朝食前（朝食前以外の投与も可能）に経口投与した。治験薬の増量基準を満たし、かつ治験責任／分担医師が適切と判断した場合 1 日 1 回 20 mg（ルパタジン 2 錠）への増量を可能とした。最短 12 週間、12 週投与後も継続投与が必要な被験者については最長 52 週間まで投与継続を可能とした。 20 mg への増量基準 治療期 2 週後以降において、判断時点前 7 日間の総そう痒スコア（日中のかゆみスコア及び夜間のかゆみスコアの合計）（表 2.7.3.1-2）の平均が 3 点を超えており、かつ 7 日間のうち 4 点以上の日が 3 日間以上ある場合には、治験責任／分担医師の判断により 1 日 1 回 2 錠（20 mg）への増量を可能とした。

表 2.7.3.1-4　TK-041-0202 試験の概要（2/6）

投与方法（続き）	なお、20 mg に増量後の 10 mg への減量は治験責任／分担医師の判断によるものとしたが、再度 20 mg に増量する場合には、1 週間以上 10 mg を投与した後に上記の増量基準を満たす場合において、増量を可能とした。
選択基準	・　同意取得時に 12 歳以上 65 歳未満の外来患者（性別は不問） ・　主たる病型が下記の 3 疾患群いずれかに属する患者 湿疹・皮膚炎群 急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、貨幣状湿疹、脂漏性皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹等 皮膚そう痒症 全身性皮膚そう痒症、局所性皮膚そう痒症 CU なお、上記のうち複数の疾患を合併している患者においては、治験責任／分担医師は主たる病型を判断し、いずれかの疾患群を選択することとした。 治療期開始前 3 日間のいずれの日においても総そう痒スコア（日中のかゆみスコア及び夜間のかゆみスコアの合計）（表 2.7.3.1-2）が 2 点以上である者 ・　患者日誌を適切かつ正確に記入できる者 ・　本人から文書による同意を得た者。未成年の場合は、代諾者からの文書による同意を得ると共に本人からも同意（assent）を得た者
除外基準	・　他の皮膚疾患を合併し、有効性の評価に影響すると治験責任／分担医師が判断した者 ・　コントロールされていない軽症及び中等症の気管支喘息患者（注射・内服・吸入のステロイド製剤を使用しなければならない状態の患者）、又は重症な気管支喘息患者 ・　本剤を含む抗ヒスタミン薬又は治験薬の成分に対し過敏症の既往のある者 ・　以下の薬剤・療法等について、規定された期間、服薬／使用を避けることができない者 観察期開始から治療期 2 週後まで： 非ステロイド抗炎症薬、感冒薬、インフルエンザワクチン 観察期開始から治療期終了まで： 抗ヒスタミン薬[a]、抗アレルギー薬[a]、副交感神経遮断薬（抗コリン薬）[a]、生物学的製剤（ヒスタミン加人免疫グロブリン等）[b]、向精神薬（精神安定剤、抗精神病薬、不眠症治療薬、抗うつ剤）、ジアフェニルスルホン、局所麻酔作用を有する外用剤（ジブカイン、石炭酸）[c] 及びこれらの薬剤と類似の薬理作用を有する薬剤（例えば抗ヒスタミン・抗アレルギー作用が期待される漢方薬等[a]）[d] a：配合成分として感冒薬に含まれる場合は、感冒薬と同様の扱いとする b：インフルエンザワクチンを除く c：ただし、痔疾などの対象疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、CU）以外の治療目的に使用され、かつ対象疾患による痒みの評価に直接影響を与えないと治験責任／分担医師が判断した場合を除く d：ただし、「併用制限薬剤・療法」に該当する局所外用剤を除く

表 2.7.3.1-4　TK-041-0202 試験の概要（3/6）

除外基準（続き）	観察期 1 週間前から治療期終了まで： ステロイド製剤（内服・注射・吸入・坐剤等の全身性の製剤、ただしデポ製剤を除く）、very strong 以上のステロイド外用剤[e]、免疫抑制剤（外用剤を除く）、光線療法 e：very strong のステロイド外用剤は、治療期 2 週後以降、治験責任／分担医師が必要と判断した場合には短期間の使用を可とする。 観察期 3 週間前から治療期終了まで： ステロイドデポ製剤 ・ 観察期開始時に、減感作療法を開始して 6 箇月未満の者又は、6 箇月以上前から減感作療法を継続して実施されており、かつ、症状が安定していない者 ・ 重度[f]な肝胆道系障害を有する者 ・ 重度[f]な腎及び尿路障害を有する者 ・ その他の重度[f]な合併症を有する者 ・ 授乳中、妊娠中又は妊娠している可能性のある者並びに本人又はそのパートナーが妊娠を希望している者 ・ 他の治験薬の投与を受けている者、又はスクリーニング実施前 3 箇月以内に他の治験薬の投与を受けた者 ・ その他、治験責任／分担医師が本治験の対象として不適格であると判断した者 f：CTCAE ver. 4.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版における Grade 3 以上に相当する。
有効性評価項目	観察期及び治療期を通じて、被験者が毎日のそう痒の程度について、そう痒スコア（表 2.7.3.1-2）から選択し、患者日誌に記載した。 主要評価項目： 総そう痒スコア（日中のかゆみスコア及び夜間のかゆみスコアの合計）について、治療期 2 週目（治療期 2 週後前 7 日間の平均又は治療期 2 週後前に中止した症例の中止日前 7 日間の平均）のベースライン（治療期開始日前の 3 日間の平均）からの変化量 副次評価項目： 治療期 2 週後までの有効性評価項目： ・ 総そう痒スコアについて、治療期 1 週間（治療期開始日翌日から 7 日間の平均）、治療期 2 週間（治療期開始日翌日から治療期 2 週後前日までの平均又は治療期 2 週後より前に中止した症例の中止日までの平均）のベースラインからの変化量 ・ 各症状スコア（日中のかゆみスコア、夜間のかゆみスコア、膨疹数[a]、皮疹の持続時間[a]）について、治療期 2 週目、治療期 1 週間、2 週間のベースラインからの変化量 ・ 総そう痒スコア及び各症状スコアについて、治療期 2 週間の経時推移 ・ 治療期 2 週後（又は中止時）における治験薬の効果について、患者の全般的印象を以下の 6 段階で評価 1) 大変良くなった　2) 良くなった　3) 少し良くなった 4) 変わらない　5) 悪くなった　6) 判定不能

表 2.7.3.1-4　TK-041-0202 試験の概要（4/6）

有効性評価項目（続き）	・　治療期 2 週後（又は中止時）における症状を治療期開始前と比較し、治験薬の効果について、医師の全般的印象を以下の 6 段階で評価 1) 大変良くなった　2) 良くなった　3) 少し良くなった 4) 変わらない　5) 悪くなった　6) 判定不能 a : CU 患者のみ評価を行い、湿疹・皮膚炎群及び皮膚そう痒症群は評価対象としなかった。 <u>長期投与時の有効性評価項目：</u> ・　総そう痒スコアについて、治療期 4 週後～52 週後までの各評価時期［(治療期 2 週後当日から治療期 4 週後前日までの 2 週間の平均又は治療期 4 週後前に中止した症例の治療期 2 週後から中止日までの平均)、治療期 6 週後～52 週後（治療期 4 週後の定義に準じて各評価時期前 2 週間の平均。なお、治療期 12 週後以降の評価時期においては、中止を中止／終了と読み替える)］のベースラインからの変化量 ・　各症状スコア（日中のかゆみスコア、夜間のかゆみスコア、膨疹数[a]、皮疹の持続時間[a]）について、治療期 4 週後～52 週後までの各評価時期のベースラインからの変化量 ・　総そう痒スコア及び各症状スコアについて、治療期 52 週間の経時推移 ・　各評価時期（治療期 12 週後、52 週後、最終評価時）における治験薬の効果について、患者の全般的印象を以下の 6 段階で評価 1) 大変良くなった　2) 良くなった　3) 少し良くなった 4) 変わらない　5) 悪くなった　6) 判定不能 ・　各評価時期（治療期 12 週後、52 週後、最終評価時）における症状を治療期開始前と比較し、治験薬の効果について、医師の全般的印象を以下の 6 段階で評価 1) 大変良くなった　2) 良くなった　3) 少し良くなった 4) 変わらない　5) 悪くなった　6) 判定不能 a : CU 患者のみ評価を行い、湿疹・皮膚炎群及び皮膚そう痒症群は評価対象としなかった。
主な統計解析	＜解析対象集団＞ 主要評価項目の解析（主要解析）については、FAS を主たる解析対象集団とした。この結果の頑健性を評価するために、PPS を対象として同様の解析を実施した。 ＜有効性の解析＞ 主要評価項目： 総そう痒スコアの治療期 2 週目のベースラインからの変化量について、要約統計量を算出した。また、ベースラインからの変化量について 95%信頼区間及び対応のある t 検定を実施した。 副次評価項目： <u>治療期 2 週後まで</u> ・　総そう痒スコアの治療期 2 週目を除く各評価時期におけるベースラインからの変化量について、要約統計量を算出した。また、治療期 1 週間のベースラインからの変化量について、対応のある t 検定を実施した。 ・　日中のそう痒スコアの各評価時期におけるベースラインからの変化量について、要約統計量を算出した。また、治療期 2 週目のベースラインからの変化量について対応のある t 検定を実施した。 ・　夜間のそう痒スコアの各評価時期におけるベースラインからの変化量について、要約統計量を算出した。また、治療期 2 週目のベ

表 2.7.3.1-4　TK-041-0202 試験の概要（5/6）

主な統計解析（続き）	ースラインからの変化量について対応のある t 検定を実施した。 ・ 膨疹数スコア[a]の各評価時期におけるベースラインからの変化量について、要約統計量を算出した。また、治療期 2 週目のベースラインからの変化量について対応のある t 検定を実施した。 ・ 皮疹の持続時間スコア[a]の各評価時期におけるベースラインからの変化量について、要約統計量を算出した。また、治療期 2 週目のベースラインからの変化量について対応のある t 検定を実施した。 ・ 総そう痒スコア及び各症状スコアについて、治療期 2 週間の推移図を作成した。 ・ 治療期 2 週後における患者の全般的印象について集計した。 ・ 治療期 2 週後における医師の全般的印象について集計した。 ・ 小児及び成人の分類で部分集団解析を行った。 a : CU 患者のみ評価を行い、湿疹・皮膚炎群及び皮膚そう痒症群は評価対象としなかった。 <u>長期投与時</u> ・ 総そう痒スコアの治療期 4 週後以降の各評価時期におけるベースラインからの変化量について、要約統計量を算出した。 ・ 日中のそう痒スコアの治療期 4 週後以降の各評価時期におけるベースラインからの変化量について、要約統計量を算出した。 ・ 夜間のそう痒スコアの治療期 4 週後以降の各評価時期におけるベースラインからの変化量について、要約統計量を算出した。 ・ 膨疹数スコア[a]の治療期 4 週後以降の各評価時期におけるベースラインからの変化量について、要約統計量を算出した。 ・ 皮疹の持続時間スコア[a]の治療期 4 週後以降の各評価時期におけるベースラインからの変化量について、要約統計量を算出した。 ・ 総そう痒スコア及び各症状スコアについて、治療期 52 週間の推移図を作成した。 ・ 治療期 12 週後、治療期 52 週後及び最終評価時における患者の全般的印象について、集計した。 ・ 治療期 12 週後、治療期 52 週後及び最終評価時における医師の全般的印象について、集計した。 a : CU 患者のみ評価を行い、湿疹・皮膚炎群及び皮膚そう痒症群は評価対象としなかった。
目標症例数	（1） 湿疹・皮膚炎群：110 例 （2） 皮膚そう痒症群：55 例 （3） CU：15 例 ただし、12 歳以上 18 歳未満の患者を少なくとも合計 20 例は含めることとした。 ＜設定根拠＞ 類薬の前例より本効能において症例数が最も集積されると予想される湿疹・皮膚炎群の有効性評価において、一定の精度を保つことが可能な症例数を設定し、皮膚そう痒症群に対しては、類薬の皮膚疾患に伴うそう痒対象試験前例に基づき、湿疹・皮膚炎群に対する疾患群の例数比より必要症例数を算出した。 具体的には、一定の精度として、95%信頼区間を±10%とする精度を保つのに必要な症例数として算出された 100 例を湿疹皮膚炎群の必要症例数とし、類薬の前例における湿疹・皮膚炎群に対する皮膚そう痒症群及び CU の症例数のそれぞれの比を用いて湿疹・皮膚炎群 100 例に対する各疾患群の必要症例数を設定した。さらに 10%程度の脱落を加味した例数を目標症例数とした。

表 2.7.3.1-4　TK-041-0202 試験の概要（6/6）

目標症例数（続き）	小児の症例数は CU 患者を対象とした第 III 相試験（2.7.6.45）の設定方法に準じ、全体の 10%程度として 20 例とした。
試験実施期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
資料番号	5.3.5.2.2

2.7.3.1.1.3 蕁麻疹患者を対象とした海外臨床試験

CU 患者を対象とした 2 試験（2.7.6.46 及び 2.7.6.47）及び非 CU 患者を対象とした 2 試験（2.7.6.48 及び 2.7.6.49）を参考データとして本臨床的有効性の概要に含めた。

CU 患者及び非 CU 患者を対象とした 4 試験は、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間又はクロスオーバー比較試験であり、第 II 相用量設定試験（2.7.6.46）、第 III 相検証的試験（2.7.6.47）、第 II 相即時型及び遅延型蚊咬傷アレルギー症状に対する有効性評価試験（2.7.6.48）、ACU における許容刺激時間閾値の改善効果を検討する POC 試験（2.7.6.49）であった。このうち、DM03/RUP/IV/[redacted] 及び DC02/RUP/IV/[redacted] 試験は CU 以外の蕁麻疹に対する参考試験として実施された。

CU 患者を対象疾患としたルパタジンの臨床開発において、のべ 757 例の患者が組み入れられた。

CU 患者を対象とした 2 試験（2.7.6.46 及び 2.7.6.47）において、対象は活動性 CU の既往を有する者とし、有効性の主要評価項目は、4 週間後の MPS の変化、副次評価項目は、4 週間又は 6 週間後の MNW スコアとした。投与量及び投与期間は、IC02RUP/II/[redacted] 試験ではルパタジン 5 mg、10 mg 及び 20 mg を 4 週間、IC010RUP/3/[redacted] 試験ではルパタジン 10 mg 及び 20 mg を 6 週間投与とした。

補助的に実施された蚊刺反応試験（2.7.6.48）では、主要評価項目を 15 分及び 24 時間後の蚊咬傷の大きさとし、副次評価項目は 15 分後及び 24 時間後のそう痒の強さとした。投与量及び投与期間は、ルパタジン 10 mg を 4 日間投与とした。

ACU 試験（2.7.6.49）では、主要評価項目を CSTT とし、副次評価項目は CTT、合計膨疹スコア及び他症状の重症度とした。投与量及び投与期間は、ルパタジン 20 mg を 7 日間投与とした。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約：CU 及び皮膚疾患に伴うそう痒

CU 及び皮膚疾患に伴うそう痒に対する臨床試験の概要を表 2.7.3.2-1 に示す。全ての有効性及び安全性試験の一覧表を 2.7.3.6 項に示す（表 2.7.3.6-1 参照）。

表 2.7.3.2-1　CU 患者を対象とした臨床試験の概要

試験番号（実施国）	目的	デザイン	資料番号（参照先）	資料区分
［国内試験］				
TK-041-0201（日本）	CU 患者を対象に、ルパタジン 10 mg、20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 2 週間投与したときのルパタジンの有効性及び安全性について、プラセボを対照とした二重盲検無作為化並行群間比較試験により評価する。	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	5.3.5.1.1u-sp（2.7.6.45）	評価
TK-041-0202（日本）	皮膚疾患に伴うそう痒を有する患者における、ルパタジンの有効性及び長期投与における安全性を検討すると共に、成人及び小児の薬物動態評価を行う。	III 相、多施設共同、非盲検	5.3.5.2.2（2.7.6.51）	評価
［海外試験］				
IC02RUP/II/[redacted]（フランス、アルゼンチン、ハンガリー、ルーマニア）	CU に対するルパタジンの有効性及び至適用量、耐用量を評価する。	II 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定、並行群間	5.3.5.1.2u-sp（2.7.6.46）	参考
IC010RUP/3/[redacted]（アルゼンチン、ドイツ、イタリア、ポーランド、ルーマニア、スペイン）	ルパタジン 10 mg 及び 20 mg を 4 週間投与したときの CU の症状に対する有効性を MPS の変化を指標として、プラセボと比較検討する。	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	5.3.5.1.3u-sp（2.7.6.47）	参考
DM03/RUP/IV/[redacted]（フィンランド）	蚊に刺された後 15 分及び 24 時間の蚊咬傷の大きさと痒みを測定し、蚊咬傷アレルギー患者の蚊咬傷に対するルパタジンの有効性をプラセボと比較して検討する。	II 相、二施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー	5.3.5.1.4u-sp（2.7.6.48）	参考
DC02/RUP/IV/[redacted]（ドイツ、スペイン）	ACU 患者の CSTT の改善を指標として、ルパタジン 20 mg の有効性を評価する。	IV 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー、POC 試験	5.3.5.1.5u-sp（2.7.6.49）	参考

2.7.3.2.1 CU 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検無作為化並行群間比較試験（試験番号 TK-041-0201、2.7.6.45、国内試験、評価資料）

本試験は、CU 患者にルパタジン 10 mg、20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 2 週間投与したときのルパタジンの有効性及び安全性を検討する、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。被験者 309 例が 1 週間無治療の観察期を開始した。本登録された 277 例が無作為化され、ルパタジン 10 mg、ルパタジン 20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 2 週間経口投与した。主要評価項目は総そう痒スコア（日中のかゆみスコア及び夜間のかゆみスコアの合計）とした。276 例が FAS の対象となり、そのうち小児（12～17 歳）は 15 例であった。

主要評価項目である治療期 2 週目（治療期 7～13 日後の 7 日間の平均）の総そう痒スコアのベースライン（治療期開始日前 3 日間の平均）からの変化量（最小二乗平均）を表 2.7.3.2-2 に示した。

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

表 2.7.3.2-2　治療期 2 週目の総そう痒スコアのベースラインからの変化量（主解析）

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

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

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

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

TK-041：ルパタジン

[5.3.5.1.1u-sp 表 11.4-1 を引用]

また、副次評価項目である総そう痒スコアのベースラインからの変化量は、治療期 3 日間、治療期 1 週間（7 日間）のいずれの評価時期においてもルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群ともプラセボ群に対して有意差が認められた（p＜0.001、p＜0.001）。治療期 2 週目のそう痒及び膨疹数スコアの変化量は、ルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群ともプラセボ群に対して有意差が認められた（p＜0.001、p＜0.001）。

治療期 2 週目の各症状スコア（日中のかゆみ、夜間のかゆみ、膨疹数、皮疹の持続時間）の変化量は、ルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群ともプラセボ群に対して有意差が認められた（p＜0.001、p＜0.001）。

患者の全般的印象において、プラセボ群に対しルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群共に症状が良くなったとされた評価区分［(大変良くなった)、(良くなった) 及び (少し良くなった)］が増加しており、治験薬の効果を実感した被験者の割合がルパタジン投与群で多いことが確認された。特に、スコア 1 の「大変良くなった」が、プラセボ群に対してルパタジン投与群で多くみられた。ルパタジン 10 mg 群とプラセボ群、ルパタジン 20 mg 群とプラセボ群の群間比較を 2 標本 Wilcoxon 検定により行った結果、有意差が認められた（$p<0.001$、$p<0.001$）。

医師の全般的印象において、プラセボ群に対しルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群共に症状が良くなったとされた評価区分［(大変良くなった)、(良くなった) 及び (少し良くなった)］が増加しており、治験薬の効果を実感した医師の割合がルパタジン投与群で多いことが確認された。特に、スコア 1 及びスコア 2 の「大変良くなった」及び「良くなった」が、プラセボ群に対してルパタジン投与群で多くみられた。ルパタジン 10 mg 群とプラセボ群、ルパタジン 20 mg 群とプラセボ群の群間比較を 2 標本 Wilcoxon 検定により行った結果、有意差が認められた（$p<0.001$、$p<0.001$）。

治療期 2 週後又は中止時の DLQI の総合スコアの変化量は、ルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群ともプラセボ群に対して有意差が認められた（$p<0.001$、$p<0.001$）。また、治療期開始日からの変化量においてルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群の減少の程度は同様であった。

DLQI の下位尺度では、治療期開始日からの変化量において、人間関係を除きルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群ともプラセボ群に対して有意差が認められた（症状・感情：$p<0.001$、$p<0.001$、日常活動：$p<0.001$、$p<0.001$、レジャー：$p<0.001$、$p<0.001$、仕事・学校：$p<0.001$、$p<0.001$、人間関係：$p=0.050$、$p=0.137$、治療：$p<0.001$、$p<0.001$）。

年齢区分（12～17 歳/18～64 歳）における部分集団において、治療期 2 週目の総そう痒スコアはベースラインから同様に減少しており、全集団と異なる傾向は認められなかった。

2.7.3.2.2 皮膚疾患に伴うそう痒患者を対象とした長期投与試験（試験番号 TK-041-0202、2.7.6.51、国内試験、評価資料）

本試験は、皮膚疾患に伴うそう痒を有する患者における、ルパタジンの有効性及び長期投与における安全性を検討すると共に、成人及び小児の薬物動態評価を行う、多施設共同、非盲検試験である。

本試験の治療期 2 週間後以降において、増量基準を満たし、かつ治験責任／分担医師が適切と判断した場合 1 日 1 回 20 mg（ルパタジン 2 錠）への増量を可能とした。また、最短 12 週間、12 週投与後も継続投与が必要な被験者については最長 52 週間まで投与継続を可能とした。

被験者 216 例が観察期（1 週間）を開始し、その後本登録された 207 例のうち 206 例が 1 日 1 回 10 mg（ルパタジン 1 錠）で投与を開始した。主要評価項目は総そう痒スコア（日中のかゆみスコア及び夜間のかゆみスコアの合計）とした。治療期 12 週以上の長期投与を行った被験者は 172 例であり、治療期 52 週完了例は 129 例、終了基準による治療期 12 週以上 52 週未満の終了は 11 例、中止は 66 例であった。206 例が FAS の対象となり、そのうち小児（12～17 歳）は 23 例であった。

主要評価項目である治療期 2 週目の総そう痒スコア及びベースラインからの変化量について、要約統計量を算出し、ベースラインからの変化量について対応のある t 検定を実施した結果を表 2.7.3.2-3 に示した。

治療期 2 週目の総そう痒スコアのベースラインからの変化量の平均値は-1.24（95%信頼区間：-1.45～-1.03）で、総そう痒スコアはベースラインから減少していた。また、対応のある t 検定の結果、ベースラインに対して有意差が認められた（p＜0.001）。

表 2.7.3.2-3　治療期 2 週目の総そう痒スコアのベースラインからの変化量（主解析）（FAS）

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

［5.3.5.2.2 表 11.4-1 を引用］

また、副次評価項目である治療期 1 週間の総そう痒スコアのベースラインからの変化量の平均値は、-1.00（95%信頼区間：-1.19～-0.81）であり、有意差が認められた（p＜0.001）。総そう痒スコアの日ごとの平均の推移において、治験薬服薬 1 日目から、ベースラインからの減少が認められ、その後、治験薬服薬 13 日後まで継続していることが示された。

各症状スコア（日中のかゆみ、夜間のかゆみ、膨疹数、皮疹の持続時間）のベースラインからの変化量は治療期 1 週間、治療期 2 週目、治療期 2 週間の評価時期において、全て減少した。治療期 2 週目のベースラインからの変化量では全ての症状でベースラインと比較して有意差が認められた（全て p＜0.001）。

治療期 2 週後（治験薬服用 14 日後）の患者及び医師の全般的印象において、症状が良くなった被験者［(大変良くなった)、(良くなった) 及び (少し良くなった)］の割合は、患者の全般的印象では 70.6%（139/197 例）、医師の全般的印象では 67.0%（132/197 例）であり、治験薬の効果を実感した割合が多かった。

治療期 12 週後、治療期 26 週後及び治療期 52 週後の総そう痒スコアにおいて、ベースラインに比べて有意差が認められた（それぞれ、p＜0.001、p＜0.001、p＜0.001）。

治療期 12 週後、治療期 26 週後及び治療期 52 週後の各症状スコアは、全ての症状スコアでベースラインから減少していた。

治療期 12 週後の患者及び医師の全般的印象において、症状が良くなった被験者［(大変良くなった)、(良くなった) 及び (少し良くなった)］の割合は、患者の全般的印象では 90.1% (156/172 例)、医師の全般的印象では 87.2% (150/172 例)、治療期 52 週後の患者及び医師の全般的印象において、症状が良くなった被験者［(大変良くなった)、(良くなった) 及び (少し良くなった)］の割合は、患者の全般的印象では 94.6% (122/129 例)、医師の全般的印象では 92.2% (119/129 例) であり、治験薬の効果を実感した被験者及び医師の割合が多かった。最終評価時においても、症状が良くなった被験者の割合は、患者の全般的印象では 86.8% (177/204 例)、医師の全般的印象では 85.9% (176/205 例) であり、治験薬の効果を実感した被験者及び医師の割合が多かった。

年齢区分における部分集団において、小児 (12～17 歳)、成人 (18～64 歳) とも治療期 2 週目の総そう痒スコアのベースラインからの変化量は有意に減少した (小児、成人それぞれ、$p = 0.008$、$p < 0.001$)。また、治療期 12 週後及び治療期 52 週後の総そう痒スコアにおいても、小児と成人共にベースラインより減少しており、大きな違いはなかった。

2.7.3.2.3 CU 患者に複数用量のルパタジンを 4 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較、用量設定試験 (試験番号 IC02RUP/II/[redacted]、2.7.6.46、海外試験、参考資料)

本試験は、CU 患者にルパタジン 5 mg、10 mg、20 mg を 4 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定、並行群間比較試験である。被験者 283 例をルパタジン 5 mg、10 mg、20 mg 又はプラセボのいずれかに無作為に割り付け、1 日 1 回 4 週間投与したときの MPS の変化量を比較することにより有効性を評価した。主要評価項目は、投与後 4 週間の MPS の変化量とした。有効性解析対象集団は ITT 及び PP 解析対象集団を対象とした。PP 解析対象集団は、ルパタジン 5 mg 群 64 例、10 mg 群 66 例、20 mg 群 64 例又はプラセボ群 64 例であり、合計 258 例について評価した。

PP 解析対象集団において、投与 4 週間後の MPS の低下率は、プラセボ群、ルパタジン 5 mg 群、10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ 46.59%、51.27%、62.05%及び 71.87%であり、ルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群は、プラセボ群と比較して有意な MPS の低下が認められた。ルパタジン 5 mg 群ではプラセボとの有意差はなかった。ルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群は、プラセボ群と比較して、投与後 1 週目から有意な MPS の低下を認め、その後の持続性も確認された。

2.7.3.2.4 CU 患者にルパタジン 10 mg、20 mg 及びプラセボを 6 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する、第 III 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験 (試験番号 IC010RUP/3/[redacted]、2.7.6.47、海外試験、参考資料)

本試験は、CU 患者にルパタジン 10 mg、20 mg 及びプラセボを 6 週間投与 (主要評価は 4 週時で計画) したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。被験者 334 例をルパタジン 10 mg、20 mg 又はプラセボのいずれかに無作為に割り付け、1 日 1 回 4 週間投与したときの MPS の変化量を群間比較することにより有効性を評価した。主要評価項目は、投与後 4 週間の MPS の変化量とした。有効性解析対象集

団は ITT 及び PP 解析対象集団であった。ITT 解析対象集団はルパタジン 10 mg 群 110 例、20 mg 群 108 例及びプラセボ群 111 例であり、合計 329 例について評価した。また、PP 解析対象集団はルパタジン 10 mg 群 98 例、20 mg 群 96 例又はプラセボ群 106 例であり、合計 300 例について評価した。

主要評価項目である投与 4 週間後の MPS の低下率（ITT 解析対象集団）は、プラセボ群、10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ 44.9%、57.5%及び 63.3%であった。ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団共に、ルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群とプラセボ群の間に有意差が認められた。また、投与量と投与後 4 週間の MPS の変化量の間には線形性が認められた。

副次評価項目において、ルパタジン 10 mg 及び 20 mg 群の投与後 6 週間の MNW では、プラセボと比較して、有意差はなかったものの、投与 6 週間後の MPS、投与 4 週間後の MNW、投与 4 週間後及び 6 週間後の MTSS 及び VAS は有意に低下した。ルパタジン 20 mg の投与後 4 週間及び 6 週間の DLQI は、ルパタジン 10 mg 及びプラセボと比較して、有意に低下した。ルパタジン 10 mg は、治験薬投与 14 日目から、DLQI（症状、気分、日常活動性、仕事及び学校、治療）の多くの症状をプラセボよりも改善した。なお、MPS による有効性は、治験薬投与後 7 日目から発現し、6 週間にわたって持続した。

2.7.3.2.5 成人蚊咬傷アレルギー患者 30 例にルパタジン 10 mg を投与したときの、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験（試験番号 DM03/RUP/IV/[redacted]、2.7.6.48、海外試験、参考資料）

本試験は、成人蚊咬傷アレルギー患者 30 例にルパタジン 10 mg を投与したときの、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験である。被験者 30 例に対し、ルパタジン 10 mg 及びプラセボをそれぞれ 1 日 1 回 4 日間投与し、各投与期間の間は、5 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。それぞれの投与期間中の Day 3 に前腕に二つの蚊咬傷を作った。主要評価項目は、蚊に刺された後 15 分及び 24 時間の蚊咬傷の大きさ［2 方向の直径（mm）］とした。有効性解析対象は、ルパタジン／プラセボ 13 例、プラセボ／ルパタジン 13 例とし、合計 26 例について評価した。

蚊に刺された後 15 分の蚊咬傷の面積の中央値は、プラセボ投与下で 106 mm^2 及びルパタジン投与下で 55 mm^2 で、ルパタジン投与によって有意に減少した。また、15 分後のそう痒の強さもプラセボ投与下では 60 mm（VAS、中央値）だったが、ルパタジン投与下では 47.5 mm と有意に減少した。24 時間後では両群共に蚊咬傷の症状が改善しており、群間の有意差はなかった。

2.7.3.2.6 ACU 患者にルパタジン 20 mg 及びプラセボを投与したときの CSTT の改善を評価する、二重盲検、クロスオーバー、POC 試験（試験番号 DC02/RUP/IV/[redacted]、2.7.6.49、海外試験、参考資料）

本試験は、ACU 患者にルパタジン 20 mg 及びプラセボを投与したときの CSTT の改善を評価する、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー、POC 試験である。被験者 21 例に対し、ルパタジン 10 mg 及びプラセボをそれぞれ 1 日 2 回 7 日間投与し、各投与期間の間は、14 日間のウォッシュアウト期間を設けた。主要評価項目は、アイスキューブテスト及び TEMPTest®による CSTT とした。アイスキューブテスト及び TEMPTest®では、それぞれアイスキューブ及びサーモエレメ

ントを検査部位に適用し、膨疹が発現するまでの時間を測定した。有効性解析対象集団（PP 解析対象集団）は、ルパタジン／プラセボ 10 例、プラセボ／ルパタジン 11 例であり、合計 21 例について評価した。

アイスキューブテストにおいて、ルパタジン 20 mg の CSTT は 6.00 分、プラセボは 3.50 分であり、ルパタジン投与による CSTT の有意な延長が認められた。TEMPTest®においても同様に有意な結果が得られた（ルパタジン投与時が 4.00 分、プラセボ投与時が 2.50 分）。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析：CU 及び皮膚疾患に伴うそう痒

2.7.3.3.1 CU を対象とした国内臨床試験（試験番号 TK-041-0201）及び海外臨床試験の選択基準／除外基準の比較

CU を対象とした国内臨床試験（2.7.6.45）及び海外臨床試験（2.7.6.46 及び 2.7.6.47）の主な選択基準／除外基準を表 2.7.3.3-1 に示す。

選択基準について、同意取得時の年齢は TK-041-0201 試験で 12～65 歳未満、海外臨床試験で 12～65 歳であった。性別は全ての試験で男性及び女性が組み入れられた。対象患者は、全ての試験で CU 患者であった。そう痒スコアは、TK-041-0201 試験で 2 点以上、全ての海外臨床試験で 2 点以上であった。そう痒スコアの評価尺度は、いずれの試験でも 5 段階評価であった。

除外基準について、TK-041-0201 試験では主たる病型が刺激誘発型の蕁麻疹である者及び他の皮膚疾患を合併し、有効性の評価に影響すると治験責任／分担医師が判断した者を除外した。海外試験においても同様の疾患を有する患者が除外された。また、前治療及び併用薬に関しては、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、ステロイド製剤、向精神薬、CYP3A4 阻害作用のある薬剤、CYP3A4 誘導作用のある薬剤、グレープフルーツジュース、セイヨウオトギリソウを含有する食品及び免疫抑制剤を使用する者は TK-041-0201 試験及び海外試験（2.7.6.46 及び／又は 2.7.6.47）から除外された。これらの他に TK-041-0201 試験では、非ステロイド抗炎症薬、ジアフェニルスルホン及びこれらの薬剤と類似の薬理作用を有する薬剤を使用する者も試験から除外された。併用療法に関しては、TK-041-0201 試験では減感作療法及び光線療法も除外基準に含まれたが、海外試験では除外基準として設定されなかった。

以上の通り、CU 及び皮膚疾患に伴うそう痒を対象とした海外臨床試験及び TK-041-0201 試験の選択基準／除外基準はほぼ同様であったが、前治療及び併用薬、並びに併用療法において、除外基準の一部に違いが認められた。

表 2.7.3.3-1　CU を対象とした国内臨床試験（試験番号 TK-041-0201）及び海外臨床試験の主な選択基準／除外基準

TK-041-0201	IC02RUP/II[redacted]	IC010RUP/3[redacted]
選択基準		
同意取得時に 12 歳以上 65 歳未満の外来患者（性別は不問）	12～65 歳の男女	12～65 歳の男女
原因不明のまま、1 箇月以上発斑（紅斑・膨疹）を繰り返している CU 患者	Day 0 前 6 週間に 1 週間に 3 日以上の活動性 CU（膨疹を伴う蕁麻疹）の記録された既往歴のある者（血管性浮腫の有無は問わない）	スクリーニング Visit 前 6 週間の間で 1 週間に 3 日間以上の活動性 CU（膨疹を伴う蕁麻疹）の記録された既往歴のある患者（血管浮腫の有無は問わない）
治療期開始日前 3 日間のいずれの日においても総そう痒スコア（日中のかゆみスコア及び夜間のかゆみスコアの合計）が 2 点以上、かつ膨疹数のスコアが 1 点以上である者	組入れ前 1 週間に 3 日以上（連日でなくても良い）の活動性 CU（中等度のそう痒であるスコア 2 点以上）があり、この 3 日間の中等度のそう痒の合計スコアが 6 点以上の患者	組入れ前 1 週間に 3 日以上（連日でなくても可）の活動性 CU（中等度のそう痒であるスコア 2 点以上）があり、この 3 日間の中等度のそう痒の合計スコアが 6 点以上の患者
除外基準		
主たる病型が刺激誘発型の蕁麻疹［物理性蕁麻疹（ACU、日光蕁麻疹、温熱蕁麻疹等）、コリン性蕁麻疹及び接触蕁麻疹等］である者	寒気、熱気又は日光による物理的な蕁麻疹を有する患者 コリン性蕁麻疹を有する患者	原因の判明している蕁麻疹（例：薬剤、虫刺され、食物、寒気／熱気、日光等）を有する患者 コリン性蕁麻疹を有する患者
他の皮膚疾患を合併し、有効性の評価に影響すると治験責任／分担医師が判断した者	原因の判明している蕁麻疹（例：薬剤、虫刺され、食物等） 他の疾患（ホジキン病／血管炎／エリテマトーデス／肝炎）に関連した CU	基礎疾患に関連した CU（ホジキン病／血管炎／エリテマトーデス／肝炎）のある患者
以下の薬剤・療法等について、規定された期間、服薬／使用を避けることができない者 観察期開始から治療期終了まで： 抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、非ステロイド抗炎症薬、strong 以下のステロイド外用剤、副交感神経遮断薬（抗コリン薬）、生物学的製剤（ヒスタミン加人免疫グロブリン等）、向精神薬（精神安定剤、抗精神病薬、不眠症治療薬、抗うつ剤）、ジアフェニルスルホン及びこれらの薬剤と類似の薬理作用を有する薬剤（例えば抗ヒスタミン・抗アレルギー作用が期待される漢方薬等）*、減感作療法、CYP3A4 阻害作用のある薬剤（ケトコナゾール等のアゾール系合成真菌薬、エリスロマイシン等のマクロライド系抗生物質等）、CYP3A4 誘導作用のある薬剤（リファンピシン、フェニトイン等）、グレープフルーツジュース、セイヨウオトギリソウ（St John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）を含有する食品等 *ただし、「併用制限薬剤・療法」に該当する局所外用剤を除く 観察期 1 週間前から治療期終了まで： ステロイド製剤（内服・注射・吸入・坐剤等の全身性の製剤、ただしデポ製剤を除く）、very strong 以上のステロイド外用剤、免疫抑制剤、光線療法 観察期 3 週間前から治療期終了まで： ステロイドデポ製剤	CU に対する全身性又は局所性の薬物治療中である者又はウォシュアウト期間中に以下の薬物治療を行った患者 H_1受容体拮抗薬：フェキソフェナジン（Day 0 前 10 日間）、ロラタジン、セチリジン、ヒドロキシジン、ジフェンヒドラミン、シプロヘプタジン等。（Day 0 前 3 日間） H_2受容体拮抗薬：シメチジン、ラニチジン、ファモチジン（Day 0 前 2 日間） H_1及びH_2受容体拮抗薬：ドキセピン（Day 0 前 7 日間） ロイコトリエン受容体拮抗薬：ザフィルルカスト、モンテルカスト（Day 0 前 4 日間） ステロイド製剤：プレドニゾン、メチルプレドニゾロン（Day 0 前 7 日間） 三環系抗うつ薬：イミプラミン、アミトリプチリン（Day 0 前 30 日間） ケトコナゾール、エリスロマイシン又は三環系抗うつ薬（例イミプラミン、アミトリプチン等）のようなチトクローム P450 の CYP3A4 阻害剤を服用中の患者 薬剤効果又は有効性評価項目に影響を及ぼす薬物を使用している患者	CU に対する全身性又は局所性の薬物治療中である者又はウォッシュアウト期間中に以下の薬物治療を行った患者 H_1受容体拮抗薬：フェキソフェナジン（Day 0 前 5 日間）、ロラタジン、デスロラタジン、セチリジン、ヒドロキシジン、ジフェンヒドラミン、シプロヘプタジン等（Day 0 前 3 日間） H_2受容体拮抗薬：シメチジン、ラニチジン、ファモチジン等（Day 0 前 2 日） H_1及びH_2受容体拮抗薬：ドキセピン（Day 0 前 7 日間）。 ロイコトリエン受容体拮抗薬：ザフィルルカスト、モンテルカスト等（Day 0 前 4 日間） ステロイド製剤：プレドニゾン、メチルプレドニゾロン等（Day 0 前 28 日間） 三環系抗うつ薬：イミプラミン、アミトリプチリン等（Day 0 前 30 日間）。 アミオダロン、カルバマゼピン、シクロスポリン、テルフェナジン、糖質コルチコイド、フェニトイン、リファンピシン、マクロライド系抗生物質（例：エリスロマイシン、クラリスロマイシン等）及び抗真菌剤（例：ケトコナゾール、ミコナゾール、フルコナゾール等）及びフレープフルーツジュース等のチトクローム P450 CYP3A4 に影響する薬剤を服用中の患者 免疫療法を開始した者又は Visit0 前 6 箇月間に免疫療法のスケジュールを変更した患者

2.7.3.3.2 日本人及び外国人における CU 及び皮膚疾患に伴うそう痒に対する有効性の比較

CU 及び皮膚疾患に伴うそう痒患者を対象に国内で実施した臨床試験各 1 試験（2.7.6.51）及び有効性評価に関する参考資料として用いた海外臨床試験 4 試験（2.7.6.46、2.7.6.47、2.7.6.48 及び 2.7.6.49）における各試験デザイン及び結果の概要を表 2.7.3.3-2 に、また、皮膚疾患患者を対象とした全試験の一覧を表 2.7.3.6-1 に示した。

表 2.7.3.3-2　各試験デザイン及び結果の概要

試験番号	TK-041-0201	TK-041-0202	IC02RUP/II[redacted]	IC010RUP/3[redacted]	DM03/RUP/IV[redacted]	DC02/RUP/IV[redacted]
実施年	20[redacted] 年	20[redacted] 年～20[redacted] 年	20[redacted] 年～20[redacted] 年	20[redacted] 年～20[redacted] 年	20[redacted] 年	20[redacted] 年
対象	1 箇月以上の CU 12 歳以上 65 歳未満	湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症又は CU 12 歳以上 65 歳未満	1 週間に 3 日以上の活動性 CU 12～65 歳以下	1 週間に 3 日以上の活動性 CU 12 歳～65 歳	重い蚊咬傷反応 18～65 歳	6 週間超の ACU 18 歳超～65 歳未満
主要解析対象集団	FAS	FAS	ITT、PP	ITT、PP	有効性解析対象集団	PP
症例数 [a]	R10：91 R20：91 P：94	R10：206 治療期 2 週後以降に投与量を 20 mg に増量した被験者は 130 例で、そのうち 13 例は増量後に 10 mg に減量した。	R5：68 R10：79 R20：67 P：69	R10：110 R20：108 P：111	R10/P：13 P/R10：13	R20/P：10 P/R20：11
治験薬	ルパタジン 10 mg、20 mg プラセボ、1 日 1 回経口投与	ルパタジン 10 mg 1 日 1 回経口投与 * 20 mg への増量可	ルパタジン 5 mg、10 mg、20 mg、プラセボ、1 日 1 回経口投与	ルパタジン 10 mg、20 mg プラセボ、1 日 1 回経口投与	ルパタジン 10 mg プラセボ、1 日 1 回経口投与	ルパタジン 10 mg プラセボ、1 日 2 回経口投与
投与期間	2 週間	12 週間～52 週間	4 週間	6 週間	4 日間、2 期	7 日間、2 期
有効性の主要評価項目	総そう痒スコア	総そう痒スコア	MPS	MPS	蚊咬傷の大きさ	CSTT
有効性の主な副次評価項目	・総そう痒スコア ・各症状スコア（日中のかゆみ、夜間のかゆみ、膨疹数、皮疹の持続時間） ・患者及び医師の全般的印象 ・QOL（DLQI） ・海外の蕁麻疹ガイドラインにおける評価指標（UAS7）に準じた評価（そう痒及び膨疹数スコア、総そう痒スコア、各症状スコア）	・総そう痒スコア ・各症状スコア（日中のかゆみスコア、夜間のかゆみスコア、膨疹数 [b]、皮疹の持続時間 [b]） ・患者及び医師の全般的印象	・MNW ・MTSS ・睡眠や日常活動への支障 ・患者及び医師の全般的印象	・MNW ・MTSS ・MPS ・QOL（DLQI） ・VAS ・患者及び医師の全般的印象	・蚊咬傷のそう痒の強さ（VAS）	・CTT ・合計膨疹スコア ・膨疹面積 ・紅斑面積 ・皮膚反応の程度（膨疹） ・そう痒の程度 ・灼熱感の程度 ・被験者の訴え（全体） ・ACUSI®テスト（ACU の重症度の指標） ・ACU についての訴え（VAS） ・QOL（DLQI）
結果の概要	ルパタジン 10 mg 及び 20 mg＞プラセボ	総そう痒スコアはベースラインに対して有意差が認められた（p＜0.001）。	ルパタジン 10 mg 及び 20 mg＞プラセボ	ルパタジン 10 mg 及び 20 mg＞プラセボ	ルパタジン 10 mg＞プラセボ	ルパタジン 20 mg＞プラセボ

a：R＝ ルパタジン、P＝ プラセボ。なお、有効性の解析対象集団が複数ある場合、症例数は ITT 解析対象集団とした。
b：CU 患者のみ評価を行い、湿疹・皮膚炎群及び皮膚そう痒症群は評価対象としなかった。

CU 患者を対象とした国内第 III 相臨床試験（2.7.6.45）では、総そう痒スコアを主要評価項目として、ルパタジン 10 mg 及び 20 mg 1 日 1 回 2 週間投与時のプラセボに対する優越性が検証された。皮膚疾患に伴うそう痒患者を対象とした国内第 III 相臨床試験（2.7.6.51）では、総そう痒スコアを主要評価項目として、2 週間投与におけるルパタジン 10 mg（増量基準に合致した場合は 20 mg まで増量可）の有効性が検証された。また、症状に応じて 20 mg まで増量することにより、52 週間の長期投与におけるルパタジンのベースラインに対する優越性も検証された。

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

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

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

2.7.3.3.3 日本人におけるルパタジン 10 mg と 20 mg の有効性の考察（試験番号 TK-041-0201、TK-041-0202）

2.7.3.3.3.1 主要評価項目（試験番号 TK-041-0201）

治療期 2 週目の総そう痒スコアのベースラインからの変化量は、ルパタジン 10 mg 群で-3.23、ルパタジン 20 mg 群で-3.39 であり、ルパタジン 10 mg 群と比較してルパタジン 20 mg 群の変化量はわずかに大きかったものの、有意差はなかった。

2.7.3.3.3.2 副次評価項目（試験番号 TK-041-0201）

（1） 総そう痒スコア

ルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群の総そう痒スコアのベースラインからの変化量は、それぞれ治療期 3 日間で-2.86、-2.93、治療期 1 週間で-2.96、-3.12 であり、いずれの評価時点においても、ルパタジン 10 mg 群と比較してルパタジン 20 mg 群の変化量が大きかった。

（2） そう痒及び膨疹スコア

ルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群のそう痒及び膨疹スコアのベースラインからの変化量は、それぞれ治療期 3 日間で-3.02、-2.96、治療期 1 週間で-3.15、-3.14、治療期 2 週目で-3.42、-3.43 であり、治療期 2 週目において、ルパタジン 10 mg 群と比較してルパタジン 20 mg 群の変化量がわずかに大きかった。

（3） 各症状スコア

ルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群の各症状スコアの治療期 2 週目のベースラインからの変化量は、それぞれ日中のかゆみで-1.73、-1.84、夜間のかゆみで-1.50、-1.56、膨疹数で-1.81、-1.91、皮疹の持続時間で-1.48、-1.37 であり、日中及び夜間のかゆみ並びに膨疹数において、ルパタジン 10 mg 群と比較してルパタジン 20 mg 群の変化量が大きかったが、皮疹の持続時間ではルパタジン 10 mg 群と比較してルパタジン 20 mg 群の変化量が小さかった。

（4） 患者の全般的印象

患者の全般的印象において、症状が良くなった被験者［(大変良くなった)、(良くなった）及び（少し良くなった)］の割合は、ルパタジン 10 mg 群で 92.3%（84/91 例)、ルパタジン 20 mg 群で 89.0%（81/91 例）であり、ルパタジン 20 mg 群と比較してルパタジン 10 mg 群でわずかに多かった。

（5） 医師の全般的印象

医師の全般的印象において、症状が良くなった被験者［(大変良くなった)、(良くなった）及び（少し良くなった)］の割合は、ルパタジン 10 mg 群で 87.9%（80/91 例)、ルパタジン 20 mg 群で 87.9%（80/91 例）であり、ルパタジン 10 mg 群と 20 mg 群は同様であった。

（6） DLQI（QOL）の総合スコア

治療期 2 週後又は中止時の DLQI の総合スコアの変化量は、ルパタジン 10 mg 群で-5.4、ルパタジン 20 mg 群で-5.4 であり、ルパタジン 10 mg 群と 20 mg 群の変化量は同様であった。DLQI の下位尺度においてもルパタジン 10 mg 群と 20 mg 群の変化量はほぼ同様の値を示した。

2.7.3.3.3.3 部分集団解析（治療期 2 週目の総そう痒スコアのベースラインからの変化量）（試験番号 TK-041-0201）

部分集団解析（治療期 2 週目の総そう痒スコアのベースラインからの変化量）の結果を表 2.7.3.3-3 に示した。

TK-041-0201 試験において重症度別の有効性を確認したが、ルパタジン 10 mg と 20 mg の間に有意差はなかった。前治療薬による層別解析を実施した結果、有意差はなかったものの、前治療薬区分のうち、抗ヒスタミン薬の増量又は他の治療薬の併用等、通常用量の抗ヒスタミン薬ではコントロール不十分な患者において、ルパタジン 20 mg は 10 mg に対して高い有効性が認められた。

表 2.7.3.3-3　部分集団解析（治療期 2 週目の総そう痒スコアのベースラインからの変化量）（1/3）

部分集団の項目	区分	投与群	記述統計量						プラセボ群との比較			TK-041 10mg群との比較		
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	最小二乗平均の差[1]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[2]	最小二乗平均の差[3]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[4]
年齢区分	12～17歳	プラセボ群	4	-1.705	1.464	-2.71	-2.286	0.47	-	-	-	-	-	-
		TK-041 10mg群	4	-2.274	1.403	-4.05	-2.190	-0.67	-0.487	-2.678,1.704	p=0.317	-	-	-
		TK-041 20mg群	7	-3.467	1.692	-5.00	-4.000	-0.53	-2.398	-4.463,-0.333	p=0.013	-1.911	-4.009,0.187	p=0.035
	18～64歳	プラセボ群	89	-1.135	1.673	-6.67	-0.905	2.43	-	-	-	-	-	-
		TK-041 10mg群	87	-3.387	1.626	-7.00	-3.429	0.71	-2.025	-2.493,-1.556	p<0.001	-	-	-
		TK-041 20mg群	83	-3.286	1.809	-8.00	-3.667	0.57	-2.106	-2.575,-1.636	p<0.001	-0.081	-0.556,0.394	p=0.369
体重区分	50kg未満	プラセボ群	26	-1.223	1.506	-4.53	-1.167	1.67	-	-	-	-	-	-
		TK-041 10mg群	21	-3.345	1.598	-6.00	-4.000	-0.05	-1.817	-2.682,-0.951	p<0.001	-	-	-
		TK-041 20mg群	21	-3.730	1.445	-6.00	-4.000	-0.53	-2.357	-3.207,-1.507	p<0.001	-0.541	-1.447,0.366	p=0.119
	50kg以上60kg未満	プラセボ群	20	-0.890	1.456	-3.76	-0.714	2.43	-	-	-	-	-	-
		TK-041 10mg群	33	-2.865	1.435	-5.19	-3.000	0.50	-1.906	-2.773,-1.040	p<0.001	-	-	-
		TK-041 20mg群	36	-2.591	1.711	-5.76	-2.786	0.57	-1.768	-2.616,-0.919	p<0.001	0.139	-0.598,0.876	p=0.645
	60kg以上70kg未満	プラセボ群	25	-1.265	2.234	-6.67	-0.714	2.33	-	-	-	-	-	-
		TK-041 10mg群	27	-3.648	1.754	-7.00	-3.571	0.71	-1.919	-2.931,-0.906	p<0.001	-	-	-
		TK-041 20mg群	17	-3.579	2.162	-8.00	-4.000	-0.10	-1.831	-2.975,-0.688	p=0.001	0.087	-1.020,1.194	p=0.562
	70kg以上	プラセボ群	22	-1.211	1.298	-4.71	-0.881	1.00	-	-	-	-	-	-
		TK-041 10mg群	10	-4.052	1.694	-7.00	-3.929	-1.14	-2.559	-3.658,-1.459	p<0.001	-	-	-
		TK-041 20mg群	16	-4.036	1.524	-6.00	-4.500	-0.86	-2.948	-3.877,-2.018	p<0.001	-0.389	-1.576,0.798	p=0.256
性別	男	プラセボ群	37	-1.267	1.846	-6.67	-0.952	2.33	-	-	-	-	-	-
		TK-041 10mg群	32	-3.333	1.619	-5.57	-3.452	0.71	-1.803	-2.571,-1.035	p<0.001	-	-	-
		TK-041 20mg群	24	-3.861	1.799	-8.00	-4.005	-0.86	-2.675	-3.499,-1.851	p<0.001	-0.872	-1.728,-0.015	p=0.023
	女	プラセボ群	56	-1.089	1.541	-4.71	-0.952	2.43	-	-	-	-	-	-
		TK-041 10mg群	59	-3.341	1.643	-7.00	-3.333	0.50	-2.066	-2.639,-1.494	p<0.001	-	-	-
		TK-041 20mg群	66	-3.096	1.759	-6.00	-3.667	0.57	-1.941	-2.495,-1.388	p<0.001	0.125	-0.424,0.674	p=0.673

1) : TK-041 10mg 群とプラセボ群の差、TK-041 20mg 群とプラセボ群の差を算出した。
2) : TK-041 10mg 群とプラセボ群、TK-041 20mg 群とプラセボ群の群間比較。
3) : TK-041 10mg 群とTK-041 20mg 群の差を算出した。
4) : TK-041 10mg 群とTK-041 20mg 群の群間比較。

TK-041：ルパタジン

表 2.7.3.3-3 部分集団解析（治療期 2 週目の総そう痒スコアのベースラインからの変化量）(2/3)

部分集団の項目	区分	投与群	記述統計量						プラセボ群との比較			TK-041 10mg群との比較		
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	最小二乗平均の差[1)]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[2)]	最小二乗平均の差[3)]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[4)]
罹病期間区分	12月未満	プラセボ群	40	-1.279	1.730	-6.67	-1.000	2.43	-	-	-	-	-	-
		TK-041 10mg群	40	-3.286	1.478	-5.57	-3.595	0.71	-1.857	-2.538,-1.176	p<0.001	-	-	-
		TK-041 20mg群	40	-3.226	1.811	-6.00	-3.524	0.57	-2.027	-2.707,-1.348	p<0.001	-0.170	-0.857,0.516	p=0.312
	12月以上	プラセボ群	53	-1.070	1.619	-4.71	-0.857	2.33	-	-	-	-	-	-
		TK-041 10mg群	51	-3.379	1.747	-7.00	-3.286	0.33	-2.031	-2.662,-1.399	p<0.001	-	-	-
		TK-041 20mg群	50	-3.359	1.793	-8.00	-3.810	0.00	-2.190	-2.818,-1.563	p<0.001	-0.160	-0.793,0.474	p=0.310
総そう痒スコアのベースライン値区分1	5未満	プラセボ群	51	-1.045	1.518	-3.76	-1.000	2.43	-	-	-	-	-	-
		TK-041 10mg群	32	-2.736	1.388	-4.67	-3.238	0.71	-1.607	-2.247,-0.968	p<0.001	-	-	-
		TK-041 20mg群	45	-2.531	1.526	-4.67	-2.714	0.57	-1.468	-2.051,-0.886	p<0.001	0.139	-0.518,0.796	p=0.662
	5以上	プラセボ群	42	-1.299	1.830	-6.67	-0.786	1.67	-	-	-	-	-	-
		TK-041 10mg群	59	-3.665	1.663	-7.00	-4.000	-0.05	-2.433	-3.082,-1.784	p<0.001	-	-	-
		TK-041 20mg群	45	-4.069	1.720	-8.00	-4.571	0.00	-2.893	-3.584,-2.203	p<0.001	-0.461	-1.097,0.175	p=0.077
総そう痒スコアのベースライン値区分2	2以上4未満	プラセボ群	21	-0.663	1.565	-3.00	-0.952	2.43	-	-	-	-	-	-
		TK-041 10mg群	12	-2.495	1.154	-3.67	-3.000	0.33	-1.799	-2.806,-0.792	p<0.001	-	-	-
		TK-041 20mg群	19	-1.710	1.316	-3.67	-1.762	0.57	-1.133	-2.040,-0.225	p=0.008	0.666	-0.384,1.717	p=0.896
	4以上6未満	プラセボ群	54	-1.140	1.390	-4.53	-0.952	1.33	-	-	-	-	-	-
		TK-041 10mg群	58	-3.036	1.556	-5.33	-3.262	0.71	-1.871	-2.444,-1.299	p<0.001	-	-	-
		TK-041 20mg群	55	-3.478	1.531	-5.67	-4.000	0.00	-2.323	-2.892,-1.753	p<0.001	-0.451	-1.014,0.112	p=0.058
	6以上	プラセボ群	18	-1.800	2.301	-6.67	-1.024	1.67	-	-	-	-	-	-
		TK-041 10mg群	21	-4.656	1.323	-7.00	-5.000	-1.86	-2.848	-3.979,-1.717	p<0.001	-	-	-
		TK-041 20mg群	16	-4.579	1.864	-8.00	-4.976	-0.57	-2.863	-4.075,-1.651	p<0.001	-0.015	-1.186,1.156	p=0.490

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

2) : TK-041 10mg 群とプラセボ群、TK-041 20mg 群とプラセボ群の群間比較。

3) : TK-041 10mg 群とTK-041 20mg 群の差を算出した。

4) : TK-041 10mg 群とTK-041 20mg 群の群間比較。

TK-041：ルパタジン

表 2.7.3.3-3　部分集団解析（治療期 2 週目の総そう痒スコアのベースラインからの変化量）（3/3）

部分集団の項目	区分	投与群	記述統計量						プラセボ群との比較			TK-041 10mg群との比較		
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	最小二乗平均の差[1]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[2]	最小二乗平均の差[3]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[4]
そう痒及び膨疹数スコアのベースライン値区分1	5以下	プラセボ群	48	-0.924	1.548	-3.76	-0.667	2.43	-	-	-	-	-	-
		TK-041 10mg群	33	-2.659	1.449	-5.00	-3.238	0.71	-1.627	-2.291,-0.963	p<0.001	-	-	-
		TK-041 20mg群	44	-2.607	1.526	-5.05	-2.714	0.57	-1.664	-2.275,-1.053	p<0.001	-0.037	-0.713,0.638	p=0.457
	5より大	プラセボ群	45	-1.411	1.757	-6.67	-1.000	1.67	-	-	-	-	-	-
		TK-041 10mg群	58	-3.725	1.605	-7.00	-3.976	-0.05	-2.270	-2.908,-1.633	p<0.001	-	-	-
		TK-041 20mg群	46	-3.963	1.791	-8.00	-4.417	0.00	-2.589	-3.262,-1.916	p<0.001	-0.318	-0.954,0.317	p=0.162
そう痒及び膨疹数スコアのベースライン値区分2	2以上4未満	プラセボ群	24	-0.983	1.842	-3.76	-1.024	2.43	-	-	-	-	-	-
		TK-041 10mg群	14	-2.660	1.347	-5.00	-3.119	0.33	-1.466	-2.466,-0.466	p=0.002	-	-	-
		TK-041 20mg群	17	-1.917	1.390	-4.33	-2.000	0.57	-1.219	-2.176,-0.263	p=0.007	0.247	-0.872,1.366	p=0.670
	4以上5以下	プラセボ群	24	-0.865	1.224	-3.33	-0.476	0.76	-	-	-	-	-	-
		TK-041 10mg群	19	-2.658	1.556	-4.33	-3.238	0.71	-1.767	-2.652,-0.882	p<0.001	-	-	-
		TK-041 20mg群	27	-3.043	1.467	-5.05	-3.667	0.00	-2.164	-2.969,-1.359	p<0.001	-0.397	-1.255,0.460	p=0.179
	5より大	プラセボ群	45	-1.411	1.757	-6.67	-1.000	1.67	-	-	-	-	-	-
		TK-041 10mg群	58	-3.725	1.605	-7.00	-3.976	-0.05	-2.270	-2.908,-1.633	p<0.001	-	-	-
		TK-041 20mg群	46	-3.963	1.791	-8.00	-4.417	0.00	-2.589	-3.262,-1.916	p<0.001	-0.318	-0.954,0.317	p=0.162
慢性蕁麻疹に対する前治療薬区分[5]	A	プラセボ群	16	-1.001	1.571	-3.71	-0.857	2.43	-	-	-	-	-	-
		TK-041 10mg群	18	-2.285	1.765	-5.33	-1.738	0.71	-1.039	-2.245,0.167	p=0.045	-	-	-
		TK-041 20mg群	15	-2.098	1.732	-5.38	-2.000	-0.10	-1.114	-2.334,0.105	p=0.036	-0.076	-1.280,1.129	p=0.450
	B	プラセボ群	47	-1.134	1.689	-6.67	-0.952	2.33	-	-	-	-	-	-
		TK-041 10mg群	54	-3.724	1.514	-7.00	-3.905	-0.05	-2.407	-3.007,-1.808	p<0.001	-	-	-
		TK-041 20mg群	51	-3.660	1.708	-8.00	-3.952	0.57	-2.567	-3.178,-1.956	p<0.001	-0.159	-0.751,0.433	p=0.298
	C	プラセボ群	30	-1.285	1.711	-6.00	-0.929	1.38	-	-	-	-	-	-
		TK-041 10mg群	19	-3.242	1.399	-5.57	-3.238	0.33	-1.694	-2.566,-0.821	p<0.001	-	-	-
		TK-041 20mg群	24	-3.288	1.741	-5.67	-3.833	0.00	-2.001	-2.809,-1.193	p<0.001	-0.307	-1.221,0.606	p=0.252

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

2) : TK-041 10mg 群とプラセボ群、TK-041 20mg 群とプラセボ群の群間比較。

3) : TK-041 10mg 群とTK-041 20mg 群の差を算出した。

4) : TK-041 10mg 群とTK-041 20mg 群の群間比較。

5): A：無治療、補助的治療薬*1のみ、B：抗ヒスタミン薬（内服）通常量*2以下、
C:抗ヒスタミン薬（内服）増量、抗ヒスタミン薬（内服）通常量＋他の治療薬*3併用、全身性ステロイド（内服、注射、吸入、坐剤等）

*1:抗ヒスタミン薬（内服）及び全身性ステロイド以外の慢性蕁麻疹の治療を目的に投与された治療薬

*2:添付文書の1日投与量

*3:抗ヒスタミン薬（内服）又は補助的治療薬

TK-041：ルパタジン

2.7.3.3.3.4　20 mg への増量基準に合致する例数及び割合（試験番号 TK-041-0201）

皮膚疾患に伴うそう痒患者を対象とした国内長期投与試験（2.7.6.51）では開始用量をルパタジン 10 mg とし、増量基準を満たし、かつ治験責任／分担医師が適切と判断した場合 1 日 1 回 20 mg への増量を可能とした。この増量基準を TK-041-0201 試験に適用した場合を検討した。

ルパタジン 20 mg への増量基準に合致する例数及び割合を表 2.7.3.3-4 に示す。

ルパタジン 10 mg 又は 20 mg に無作為に割り付けられた被験者のうち、増量基準に合致する被験者は、ルパタジン 10 mg 群で 15.4%（14/91 例）、ルパタジン 20 mg 群で 15.4%（14/91 例）であり、合致割合は同様であった。

表 2.7.3.3-4　20 mg への増量基準に合致する例数及び割合

項目	区分	例数（%）		
		プラセボ群	TK-041 10mg群	TK-041 20mg群
FAS		94	91	91
20mgへの増量基準への合致の有無	なし	41（43.6%）	74（81.3%）	75（82.4%）
	あり	45（47.9%）	14（15.4%）	14（15.4%）
	判定不能	8（8.5%）	3（3.3%）	2（2.2%）

TK-041：ルパタジン
判定不能：（最終投与日＜本登録日＋11 日）、［治療期 2 週目（本登録日＋8 日～本登録日 ＋14 日の 7 日間）のスコアのうち、値がある日が 2 日以下］のいずれかに該当する被験者とした。

2.7.3.3.3.5　ルパタジン 20 mg へ増量した例数及び増量後の投与期間（試験番号 TK-041-0202）

ルパタジン 20 mg へ増量した例数及び増量後の投与期間を表 2.7.3.3-5 に示す。

ルパタジン 20 mg へ増量した被験者は、206 例中 130 例であり、増量後の投与期間は 228.6 日であった。

表 2.7.3.3-5　ルパタジン 20 mg へ増量した例数及び増量後の投与期間

例数	投与期間（日）				
	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
130	228.6	125.8	10	280.0	353

2.7.3.3.3.6　増量開始時期の分布（試験番号 TK-041-0202）

増量開始時期と例数を図 2.7.3.3-1 に示した。

増量を行った時期は、12～17 日が最も多かったが、2 箇月以降に増量した被験者も見られた。

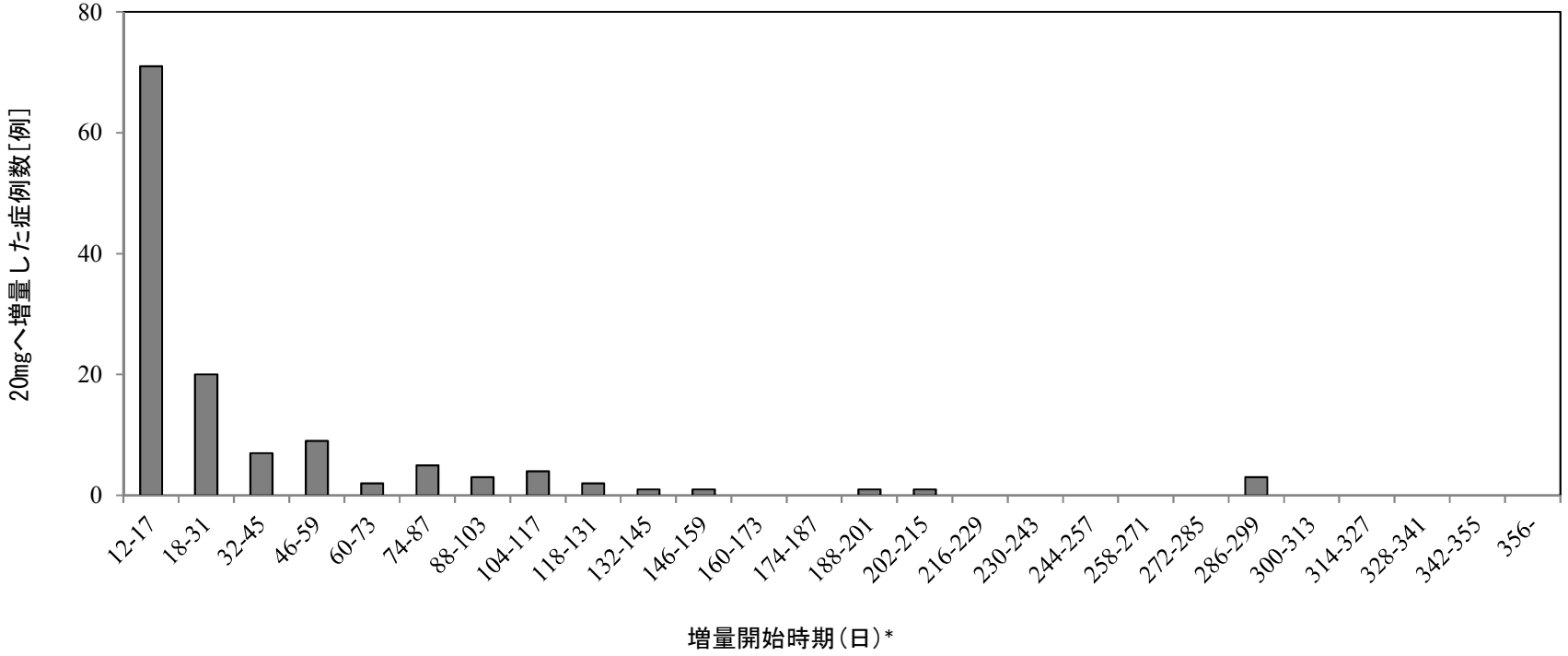


図 2.7.3.3-1 増量開始時期の分布*

*：増量後に減量し再度増量した 1 例（TK202-005-021）を含む。当該症例については初回の増量開始時期（日）を用いた。

2.7.3.3.3.7　増量例及び投与量固定例別総そう痒スコアの治療期 2 週目のベースラインからの変化量（試験番号 TK-041-0202）

増量例及び投与量固定例別総そう痒スコアの治療期 2 週目（増量前）のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-6 に示す。

増量例及び投与量固定例別の総そう痒スコアについてはそれぞれ以下の被験者を用いて算出した。

- 増量例：一度でも服薬すべきルパタジンの投与量が 10 mg から 20 mg に変更となった被験者
- 投与量固定例：増量しなかった被験者

治療期 2 週目の総そう痒スコアのベースラインからの変化量は、増量例で-0.85（95%信頼区間：-1.08～-0.62）、投与量固定例で-1.92（95%信頼区間：-2.29～-1.55）であり、いずれも有意差が認められた（それぞれ p＜0.001、p＜0.001）。治療期 2 週目の総そう痒スコアのベースラインからの変化量は、投与量固定例と比較して増量例の変化量が小さかった。

表 2.7.3.3-6　増量例及び投与量固定例別総そう痒スコアの治療期 2 週目（増量前）のベースラインからの変化量

区分	統計量				
	例数	平均値	標準偏差	平均の 95%信頼区間	対応のある t 検定
増量例	130	-0.850	1.315	(-1.078,-0.622)	p<0.001
投与量固定例	75	-1.920	1.598	(-2.287,-1.552)	p<0.001

2.7.3.3.3.8　増量例及び投与量固定例の総そう痒スコアの推移（試験番号 TK-041-0202）

増量例及び投与量固定例の総そう痒スコアの推移をそれぞれ図 2.7.3.3-2 及び図 2.7.3.3-3 に示す。

増量例及び投与量固定例のいずれにおいても総そう痒スコアのベースラインからの低下が認められた。

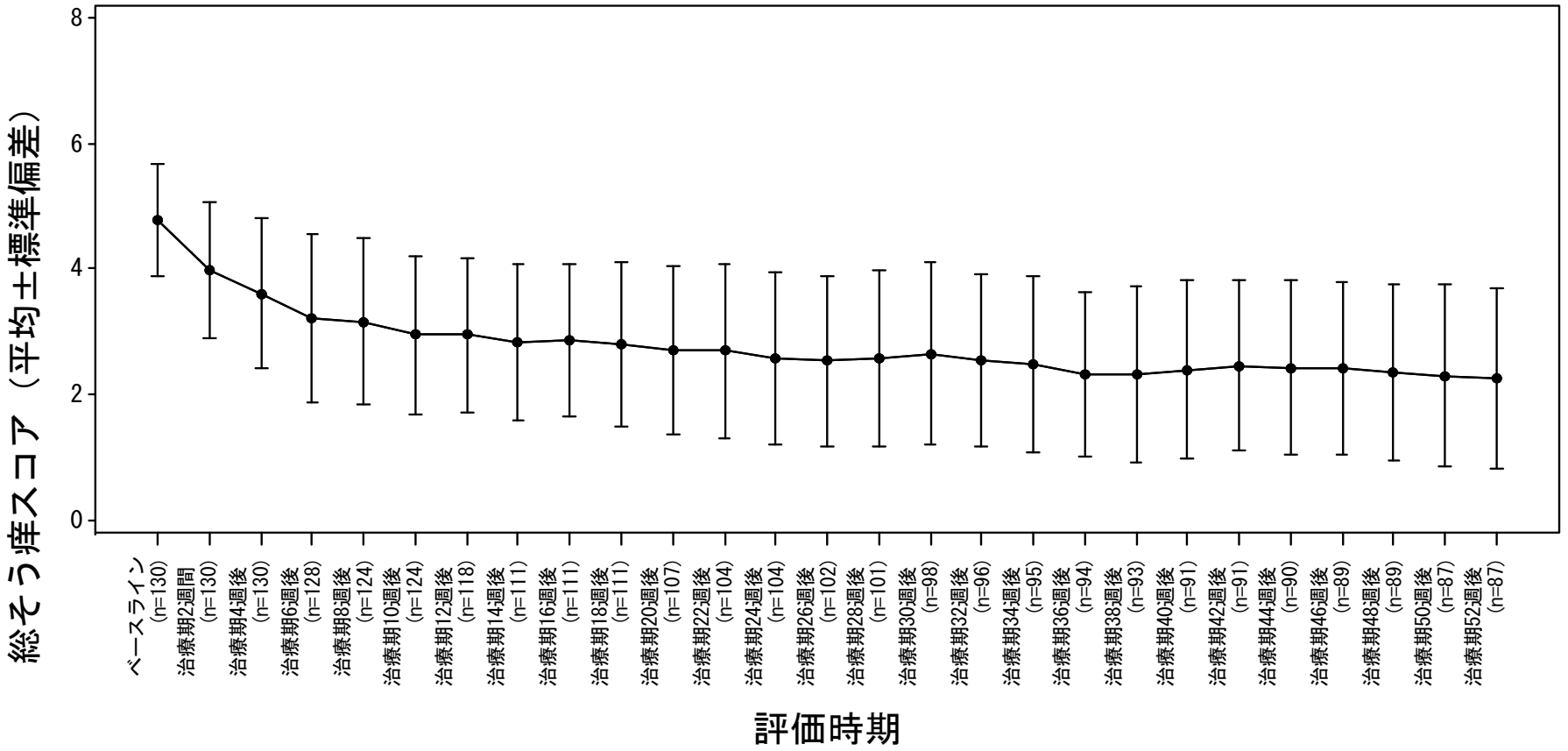


図 2.7.3.3-2　増量例の総そう痒スコアの推移

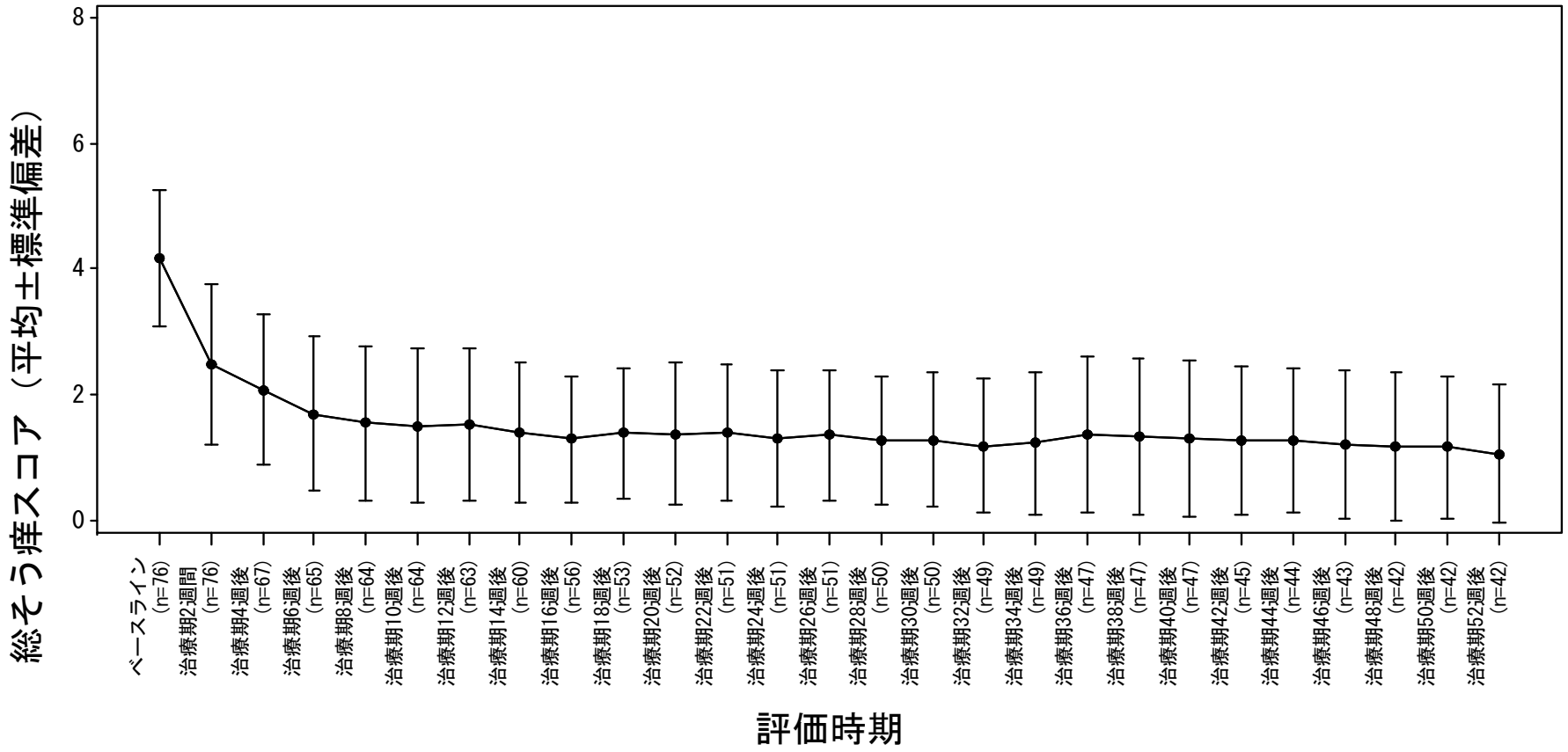


図 2.7.3.3-3　投与量固定例の総そう痒スコアの推移

2.7.3.3.3.9　増量例における増量前後の総そう痒スコア（試験番号 TK-041-0202）

増量例における増量前後の総そう痒スコアを表 2.7.3.3-7 に示す。

増量前後のスコアについてはそれぞれ以下の値を用いて算出した。

・ 増量前：増量判断に用いられた 7 日分のスコア（治験実施計画書の規定事項）

・ 増量後：血中濃度が定常状態に達したと考えられる増量後 7 日目から 13 日目のスコア

増量例において、総そう痒スコアは増量前の時点で一度はベースラインからの低下が認められたが、増量前 1 週間の時点ではスコアの上昇が認められた。増量後 2 週目の総そう痒スコアは、増量前 1 週間と比較したところ、-0.94（95%信頼区間：-1.13～-0.75）と有意な低下が認められ（p＜0.001）、またベースラインに対しても有意な低下が認められた（p＜0.001）。

表 2.7.3.3-7　増量例における増量前後の総そう痒スコア

時期*	記述統計量			95%信頼区間	対応のある t 検定
	例数	平均値	標準偏差		
ベースライン	130	4.774	0.886	-	-
増量前 1 週間	130	4.327	0.728	-	-
増量後 2 週目	130	3.388	1.299	-	-
増量前 1 週間のベースラインからの変化量	130	-0.447	0.919	(-0.606,-0.287)	p<0.001
増量後 2 週目のベースラインからの変化量	130	-1.386	1.387	(-1.627,-1.146)	p<0.001
増量後 2 週目の増量前 1 週間からの変化量	130	-0.940	1.109	(-1.132,-0.747)	p<0.001

*：増量後に減量し再度増量した 1 例（TK202-005-021）を含む。当該症例については初回の増量に対するスコアを用いた。

2.7.3.3.3.10　増量後に減量した症例における増量及び減量前後の総そう痒スコアのベースラインからの変化量（試験番号 TK-041-0202）

増量後に減量した症例における増量及び減量前後の総そう痒スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-8 に示す。

増量後に減量した被験者 13 例においては、増量後から減量前にかけて多くの被験者において総そう痒スコアの低下が認められた。減量後においては、12 例が増量前の総そう痒スコアよりも改善した状態が続いており、6 例において減量前と比べてより大きいベースラインからの変化量が認められている。

表 2.7.3.3-8　増量後に減量した症例における増量及び減量前後の総そう痒スコアのベースラインからの変化量

被験者識別コード	増量開始時期(日)[*1]	増量期間(日)[*2]	1回目				2回目	
			増量前1週間	増量後2週目	減量前1週間	減量後2週目	増量前1週間	増量後2週目
TK202-003-001	14	15	0.381	-2.048	-1.905	-1.619	-	-
TK202-004-004	14	239	0.000	-3.429	-4.000	-3.714	-	-
TK202-005-002	15	56	-0.333	-2.333	-3.476	-3.762	-	-
TK202-005-011	15	55	-0.286	-1.571	-1.000	-2.571	-	-
TK202-005-012	15	55	-0.429	-1.714	-2.571	-2.857	-	-
TK202-005-021	17	55	0.238	-1.619	-3.762	-2.762	-0.333	0.667
TK202-006-001	15	34	-1.286	-3.143	-3.286	-3.714	-	-
TK202-006-007	29	112	-1.095	-1.095	-1.667	-0.667	-	-
TK202-006-010	43	98	-1.905	-3.333	-5.619	-4.190	-	-
TK202-008-002	43	84	-0.143	0.571	-2.429	-2.714	-	-
TK202-008-003	29	225	-0.714	-1.000	-2.000	-2.000	-	-
TK202-016-003	127	28	-1.143	-3.429	-5.000	-5.000	-	-
TK202-018-005	13	198	-0.476	-0.905	-3.762	-3.905	-	-

*1：増量後に減量し再度増量した 1 例（TK202-005-021）を含む。当該症例については初回の増量開始時期（日）を用いた。

*2：増量後に減量し再度増量した 1 例（TK202-005-021）を含む。当該症例については 2 回の増量期間の合計を用いた。

2.7.3.3.3.11　まとめ

皮膚疾患に伴うそう痒におけるルパタジン 10 及び 20 mg の比較において、治療期 2 週目の総そう痒スコアのベースラインからの変化量は、20 mg へ増量しなかった被験者（投与量固定例）及び増量例で有意差が認められた。増量例においては、総そう痒スコアは増量前の時点で一度はベースラインからの低下が認められたが、増量前 1 週間の時点ではスコアの上昇が認められた。増量後 2 週目において、増量前 1 週間と総そう痒スコアを比較したところ、有意な低下が認められ、またベースラインに対しても有意な低下が認められた。

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

2.7.3.3.4　海外有効性の併合データ

CU 海外試験のルパタジンの有効性評価を目的に、MPS、MNW、UAS について併合解析を行った。併合解析の対象試験は、CU の 2 試験（2.7.6.46 及び 2.7.6.47）とした。蚊刺反応試験及び ACU

試験（2.7.6.48 及び 2.7.6.49）については、適応症、評価項目、評価時期、試験期間が CU 試験と異なること、また ACU 試験ではルパタジンの用量も 10 mg ではなく 20 mg であったことから併合解析には含めなかった。

統計解析は、CU 患者を対象とした 2 試験の主要及び副次評価項目について行い、各試験のデータ及び両試験の併合データを一覧表で示した。主な有効性評価項目（MPS、MNW、UAS）の結果を表 2.7.3.6-2 に示す。ルパタジン 10 mg 群とプラセボ群の間に有意差が認められた評価項目を表 2.7.3.3-9 に示す。

表 2.7.3.3-9　CU 試験においてルパタジン 10 mg 群とプラセボ群の間に有意差が認められた評価項目

	IC02RUP/II[redacted]		IC010RUP/3[redacted]		併合データ	
	PP	ITT	PP	ITT	PP	ITT
有効性主要評価項目						
MPS						
4 週間	Y	Y	Y	Y	Y	Y
6 週間	－	－	N	Y	－	－
0-4 週間の変化量	Y	Y	Y	Y	Y	Y
0-6 週間の変化量	－	－	Y	Y	－	－
0-4 週間の変化率	Y	Y	N	Y	Y	Y
0-6 週間の変化率	－	－	N	Y	－	－
有効性副次評価項目						
MNW						
4 週間	N	Y	Y	Y	Y	Y
6 週間	－	－	N	N	－	－
0-4 週間の変化量	N	Y	Y	Y	Y	Y
0-6 週間の変化量	－	－	N	N	－	－
0-4 週間の変化率	Y	Y	Y	N	Y	Y
0-6 週間の変化率	－	－	N	N	－	－
UAS						
4 週間	Y	Y	Y	Y	Y	Y
6 週間	－	－	N	Y	－	－
0-4 週間の変化量	Y	Y	Y	Y	Y	Y
0-6 週間の変化量	－	－	Y	Y	－	－
0-4 週間の変化率	Y	Y	Y	Y	Y	Y
0-6 週間の変化率	－	－	Y	Y	－	－

Y：Yes（有意差あり）、N：No（有意差なし）、－：未実施／該当なし

IC02RUP/II[redacted] 及び IC010RUP/3[redacted] 試験の解析及び両試験の併合解析の結果、ルパタジン 10 mg の 4 週間及び 6 週間投与により MPS 及び UAS、4 週間投与により MNW は、プラセボと比較して有意に減少した。

CU 患者を対象とした海外臨床試験 2 試験（2.7.6.46 及び 2.7.6.47）について、海外臨床試験及び国内臨床試験（2.7.6.45）の主要評価項目とした MPS の要約統計量を算出し、ルパタジンの各投与用量とプラセボ、並びにルパタジン 10 mg と 20 mg の群間比較を行った。

海外臨床試験（2.7.6.46 及び 2.7.6.47）の投与 4 週間の MPS を表 2.7.3.3-10 に示す。

表 2.7.3.3-10 投与 4 週間の MPS（試験番号 IC02RUP/II/[redacted] 及び IC010RUP/3/[redacted]）（ITT 解析対象集団）

投与群	要約統計量						Placeboとの比較			Rupatadine 10 mgとの比較		
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	最小二乗平均の差[a]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[b]	最小二乗平均の差[c]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[d]
IC02RUP/II/[redacted]試験												
Placebo	69	-1.206	0.852	-3.25	-1.250	1.00	-	-	-	-	-	-
Rupatadine 5 mg	68	-1.382	1.081	-3.17	-1.645	1.80	-0.16	-0.50,0.19	0.568	-	-	-
Rupatadine 10 mg	73	-1.590	0.772	-3.89	-1.750	0.30	-0.41	-0.75,-0.07	0.012	-	-	-
Rupatadine 20 mg	67	-1.903	0.833	-3.80	-1.950	0.95	-0.68	-1.03,-0.33	<0.001	-0.27	-0.61,0.08	0.166
IC010RUP/3/[redacted]試験												
Placebo	111	-1.127	0.706	-2.67	-1.190	1.26	-	-	-	-	-	-
Rupatadine 10 mg	110	-1.425	0.735	-3.58	-1.490	0.32	-0.31	-0.53,-0.09	0.003	-	-	-
Rupatadine 20 mg	108	-1.587	0.789	-3.15	-1.705	0.74	-0.47	-0.69,-0.25	<0.001	-0.15	-0.38,0.07	0.211

a：Rupatadine 5 mgとPlaceboの差、Rupatadine 10 mgとPlaceboの差、Rupatadine 20 mgとPlaceboの差を算出した。

b：Rupatadine 5 mgとPlacebo、Rupatadine 10 mgとPlacebo、Rupatadine 20 mgとPlaceboの群間比較。

c：Rupatadine 10 mgとRupatadine 20 mgの差を算出した。

d：Rupatadine 10 mgとRupatadine 20 mgの群間比較。

CU 患者を対象とした海外臨床試験 2 試験（2.7.6.46 及び 2.7.6.47）において、MPS のベースライン値区分別の投与 4 週間の MPS を表 2.7.3.6-3 及び表 2.7.3.6-4 に示す。

CU 患者を対象とした海外臨床試験 2 試験において、投与 4 週間の MPS のベースラインからの変化量の最小二乗平均の差は、いずれの MPS のベースライン値区分でもルパタジン 10 mg と 20 mg 群との間に有意差は認められなかったが、日本人 CU 患者を対象とした臨床試験（2.7.6.45）と類似した傾向が認められた（2.7.3.3.3.3 参照）。

2.7.3.3.4.1　レスポンダー解析：CU

症状の改善度の定量化を目的にレスポンダー解析を実施した[5)]。

レスポンダー解析には、CU 患者を対象とした 2 試験（2.7.6.46 及び 2.7.6.47）の併合データを使用した。レスポンダー率の定義は、投与後 4 週間における CU 症状のベースラインからの減少率が 50%又は 75%以上である被験者の割合とした。評価項目は MPS、MNW 及び UAS とした。UAS は、最新の診断ガイドライン「EAACI/GA^{2}LEN/EDF/WAO guideline」[6)]において有効性評価での使用が推奨された項目である。

レスポンダー解析に用いたロジスティックモデルは、（1）試験、治療、試験 × 治療交互作用の効果を含むモデル、（2）試験と治療の間に有意な交互作用が認められない場合、試験と治療の効果のみを含むように調整されたモデルとした。いずれのレスポンダー解析においても、試験 × 治療交互作用は認められなかった。

改善が認められた被験者の割合（%）及び最終ロジスティックモデルから算出した P 値は、表 2.7.3.3-11 に示す。

表 2.7.3.3-11　ロジスティック回帰分析の結果

	投与群	50% OR	95%信頼区間	P 値	75% OR	95%信頼区間	P 値
MPS	R10 vs プラセボ	2.257	1.469, 3.466	0.0002	2.853	1.779, 4.573	＜0.0001
	R20 vs プラセボ	3.348	2.122, 5.283	＜0.0001	5.801	3.593, 9.364	＜0.0001
	R20 vs R10	1.484	0.929, 2.37	N.S.	2.033	1.326, 3.118	0.0011
MNW	R10 vs プラセボ	2.005	1.315, 3.056	0.0012	2.81	1.619, 4.878	0.0002
	R20 vs プラセボ	2.595	1.691, 3.984	＜0.0001	4.465	2.6, 7.667	＜0.0001
	R20 vs R10	1.295	0.85, 1.972	N.S.	1.589	1.018, 2.48	0.0416
UAS	R10 vs プラセボ	2.342	1.529, 3.587	＜0.0001	3.312	1.962, 5.59	＜0.0001
	R20 vs プラセボ	3.445	2.202, 5.389	＜0.0001	5.811	3.459, 9.761	＜0.0001
	R20 vs R10	1.471	0.933, 2.319	N.S.	1.754	1.143, 2.693	0.0102

OR：オッズ比、N.S.：有意差なし、R10：ルパタジン 10 mg、R20：ルパタジン 20 mg

感度分析として、ITT 及び PP 解析対象集団の結果を比較した。分析の結果、ITT 及び PP 解析対象集団の結果が一致したことから頑健性が確認され、ルパタジン 10 mg の有効性は、プラセボと比較して有意であることが示された。

CU 患者に第二世代抗ヒスタミン薬を 4 週間投与したときの症状改善度は 40～50%であり、臨床的意義のある効果と考えられたため、各評価項目について 50%以上の改善を示した被験者の割合を求めた。

投与後 4 週間の MPS の減少率が 50%以上の被験者の割合は、ルパタジン 10 mg 群で 68.3%、プラセボ群で 48.9%であった［オッズ比：2.26（95%信頼区間：1.47-3.47）、p = 0.0002］。同様に、MPS の減少率が 75%以上の被験者の割合は、ルパタジン 10 mg 群で 42.1%、プラセボ群で 20.6%であった［オッズ比：2.85（95%信頼区間：1.78-4.57）、p＜0.0001］。

CU 海外試験では、客観的な臨床評価項目として、MNW のベースラインからの変化量を用いた。2 試験の併合データにおいて、投与後 4 週間の MNW の減少率が 50%以上の被験者の割合は、ルパタジン 10 mg 群で 53.6%、プラセボ群で 36.7%であった［オッズ比：2.01（95%信頼区間：1.32-3.06）、p＜0.0012］。同様に、MNW の減少率が 75%以上の被験者の割合は、ルパタジン 10 mg 群で 28.2%、プラセボ群で 12.2%であった［オッズ比：2.81（95%信頼区間：1.62-4.88）、p = 0.0002］。

投与後 4 週間の UAS の減少率が 50%以上の被験者の割合は、ルパタジン 10 mg 群で 65.2%、プラセボ群で 44.4%であった［オッズ比：2.34（95%信頼区間：1.53-3.59）、p＜0.0001］。同様に、UAS の減少率が 75%以上の被験者の割合は、ルパタジン 10 mg 群で 34.8%、プラセボ群で 13.9%であった［オッズ比：3.31（95%信頼区間：1.96-5.59）、p＜0.0001］。

ルパタジン 10 mg 群と 20 mg 群を比較した結果、MPS、MNW 及び UAS の減少率が 75%以上の被験者の割合は、ルパタジン 20 mg 群で有意に高かった。

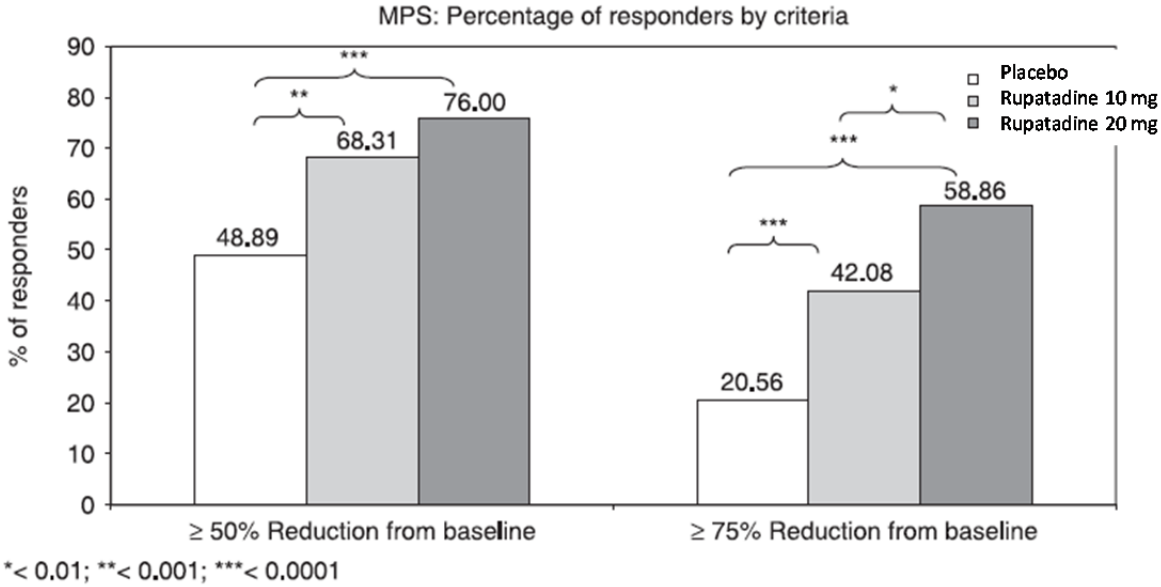


図 2.7.3.3-4　CU 海外試験の併合データ：投与後 4 週間で MPS が減少した被験者の割合

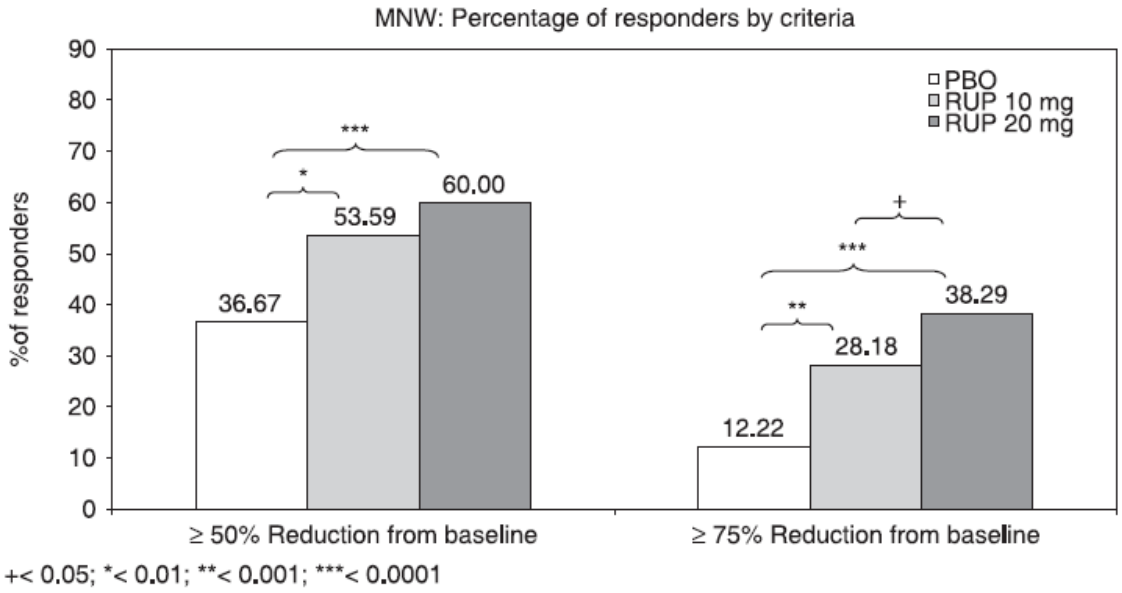


図 2.7.3.3-5 CU 海外試験の併合データ：投与後 4 週間で MNW が減少した被験者の割合

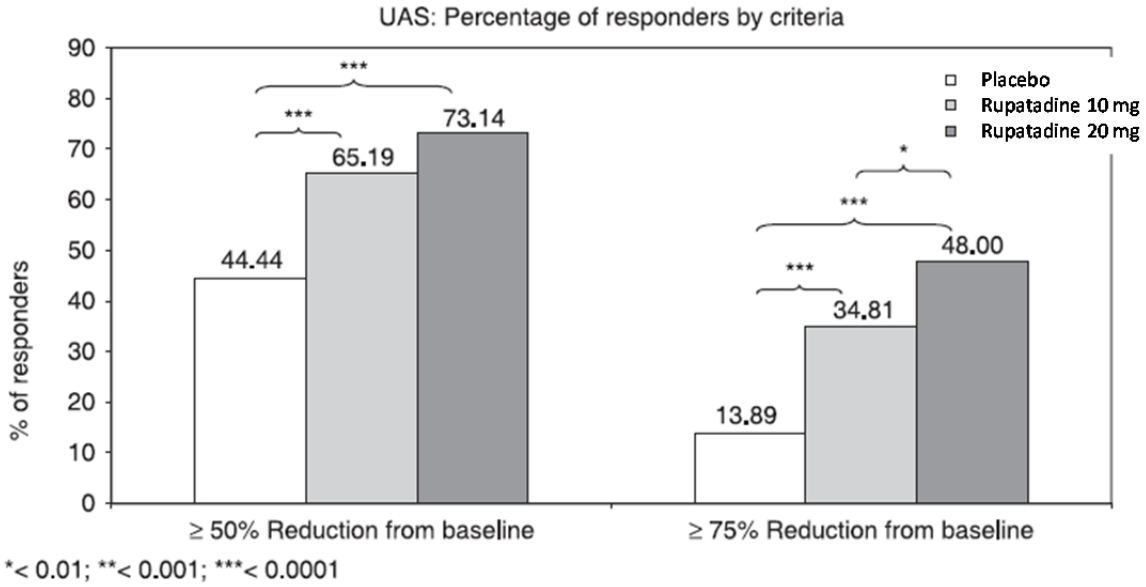


図 2.7.3.3-6 CU 海外試験の併合データ：投与後 4 週間で UAS が減少した被験者の割合

2.7.3.3.5 部分集団解析（試験番号 TK-041-0201、TK-041-0202）

2.7.3.3.5.1 年齢区分及び疾患群による部分集団解析（総そう痒スコアのベースラインからの変化量）（試験番号 TK-041-0202）

FAS を対象に年齢区分（12～17 歳/18～64 歳）及び疾患群（湿疹・皮膚炎群、皮膚そう痒症群、CU）の分類で部分集団解析を実施した。主要評価項目（治療期 2 週目の総そう痒スコアのベースラインからの変化量）及び副次評価項目（治療期 12 週後及び治療期 52 週後の総そう痒スコアのベースラインからの変化量）の部分集団解析を表 2.7.3.3-12 に示した。

主要評価項目において年齢区分及び疾患群で以下の傾向が認められた。

年齢区分における部分集団において、小児（12～17 歳）、成人（18～64 歳）とも治療期 2 週目の総そう痒スコアのベースラインからの変化量は有意に減少した（小児、成人それぞれ、$p = 0.008$、$p < 0.001$）。また、治療期 12 週後及び治療期 52 週後の総そう痒スコアにおいても、小児と成人共にベースラインより減少しており、大きな違いはなかった。

疾患群の部分集団において、湿疹・皮膚炎群、皮膚そう痒症群、CU の全てで治療期 2 週目の総そう痒スコアはベースラインより有意に減少し（全て $p < 0.001$）、治療期 12 週及び治療期 52 週後の総そう痒スコアも全ての疾患群でベースラインより減少していた。

表 2.7.3.3-12　部分集団解析（総そう痒スコアのベースラインからの変化量）（FAS）

部分集団の項目	時期	区分	統計量							
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均の 95%信頼区間	対応のある t 検定
年齢区分	治療期 2 週目	12～17 歳	23	-0.745	1.220	-4.24	-0.429	1.86	(-1.273, -0.218)	p = 0.008
		18～64 歳	182	-1.304	1.536	-6.57	-0.881	1.14	(-1.529, -1.079)	p＜0.001
	治療期 12 週後	12～17 歳	21	-2.053	1.449	-4.67	-1.771	0.44		
		18～64 歳	160	-2.116	1.524	-7.50	-2.012	1.38		
	治療期 52 週後	12～17 歳	18	-2.579	1.501	-5.67	-2.286	-0.10		
		18～64 歳	111	-2.764	1.670	-7.57	-2.727	1.00		
疾患群	治療期 2 週目	湿疹・皮膚炎群	132	-1.071	1.226	-6.00	-0.786	1.86	(-1.282, -0.859)	p＜0.001
		皮膚そう痒症群	58	-1.183	1.667	-6.14	-0.571	1.10	(-1.622, -0.745)	p＜0.001
		慢性蕁麻疹	15	-2.971	2.105	-6.57	-3.381	-0.14	(-4.137, -1.806)	p＜0.001
	治療期 12 週後	湿疹・皮膚炎群	113	-1.933	1.222	-5.83	-1.867	0.24		
		皮膚そう痒症群	54	-2.203	1.813	-6.60	-2.000	1.38		
		慢性蕁麻疹	14	-3.166	1.970	-7.50	-3.128	0.44		
	治療期 52 週後	湿疹・皮膚炎群	79	-2.631	1.447	-5.67	-2.714	0.37		
		皮膚そう痒症群	36	-2.502	1.865	-6.71	-1.967	1.00		
		慢性蕁麻疹	14	-3.952	1.685	-7.57	-4.000	-0.86		

[5.3.5.2.2 表 11.4-16、表 11.4-17、表 11.4-18 を改変]

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析：CU 及び皮膚疾患に伴うそう痒

- ルパタジン 10 mg 及び 20 mg は、国内で実施した CU を対象とした試験において、プラセボに対する優越性を示し、CU に対する有効性が示された。
- ルパタジンは、皮膚疾患に伴うそう痒に対する国内長期投与試験において、症状に応じて 20 mg まで増量することにより、臨床上必要な増減を通じて有効性の持続が認められた。
- 国内で実施した CU を対象とした試験では、前治療薬を通常量以上使用していた患者において 10 mg よりも 20 mg で高い有効性が確認され、海外のレスポンダー解析では、CU 症状のベースラインからの減少率が 75%以上である被験者の割合がルパタジン 10 mg に対して 20 mg で有意差が認められたことから、ルパタジン 20 mg は、症状スコアの高い一部の患者に対する治療効果、又はより高い治療効果を期待する場合に有効な用量であると考えられた。
- ルパタジンは、皮膚疾患に伴うそう痒に対する国内長期投与試験において、10 mg では十分な効果が認められない患者にあっても症状に応じて 20 mg まで増量することにより、本剤に期待される臨床上の効果を得ることができるものと考えられた。
- ルパタジン 10 mg は、国内で実施した CU 及び皮膚疾患に伴うそう痒患者を対象とした試験において、12 歳以上の小児においても適切な用量であることが確認された。
- ルパタジン 10 mg は、海外プラセボ対照 CU 試験においても国内試験と同様の有効性を示し、海外承認用量である 10 mg が国内開始用量として妥当であると判断された。

以上より、ルパタジン 10 mg（症状に応じて 20 mg まで増量）の 1 日 1 回投与は、新たな第二世代抗ヒスタミン薬として 12 歳以上の CU 及び皮膚疾患に伴うそう痒患者への使用が適切と考えられた。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

該当しない

2.7.3.6 付録：CU 及び皮膚疾患に伴うそう痒

表 2.7.3.6-1　CU 又は皮膚疾患に伴うそう痒患者を対象とした検証的試験（1/3）

実施施設数 実施国 試験番号	試験開始日 試験状況 日付 組入れ／計画時症例数 投与群ごとの症例数（無作為化／完了）	デザイン	治験薬、投与量、投与経路、投与法	目的	性別（男性／女性の割合） 平均年齢	投与期間	診断名、選択／除外基準	主要評価項目	結果	資料番号 （参照先）	資料区分
32 施設 日本 **TK-041-0201**	20[redacted] 年[redacted] 月 完了 20[redacted] 年[redacted] 月 277/270 R10:91/87 R20:92/88 P:94/86	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	ルパタジン 10 mg 及び 20 mg、経口、1 日 1 回。 プラセボ、経口、1 日 1 回。	有効性及び安全性を検討する。	34% M / 66% F 38 歳	2 週間	CU を有する 12 歳以上 65 歳未満の外来患者	総そう痒スコアについて、治療期 2 週目のベースラインからの変化量	治療期 2 週目の総そう痒スコアのベースラインからの変化量は、ルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群のプラセボ群に対して有意な改善が認められた（p＜0.001、p＜0.001）。	5.3.5.1.1u-sp （2.7.6.45）	評価
19 施設 日本 **TK-041-0202**	20[redacted] 年[redacted] 月 完了 20[redacted] 年[redacted] 月 206/180 R:206/129	多施設共同、非盲検	ルパタジン 10 mg*、経口、1 日 1 回。 ＊：20 mg への増量可	有効性及び長期投与における安全性を検討すると共に、成人及び小児の薬物動態評価を行う。	40% M / 60% F 36 歳	最短 12 週間、最長 52 週間	主たる病型が湿疹・皮膚炎群、皮膚そう痒症、CU に属する 12 歳以上 65 歳未満の外来患者	総そう痒スコアについて、治療期 2 週目のベースラインからの変化量	治療期 2 週目の総そう痒スコアはベースラインに対して有意差が認められた（p＜0.001）。	5.3.5.2.2 （2.7.6.51）	評価

R = ルパタジン／P = プラセボ／M = 男性／F = 女性／MPS = 平均そう痒スコア／MNW = 平均膨疹数／ACU = 寒冷蕁麻疹／CSTT = 許容刺激時間閾値

表 2.7.3.6-1 CU 又は皮膚疾患に伴うそう痒患者を対象とした検証的試験（2/3）

実施施設数 実施国 試験番号	試験開始日 試験状況 日付 組入れ／計画時症例数 投与群ごとの症例数（無作為化／完了）	デザイン	治験薬、投与量、投与経路、投与法	目的	性別（男性／女性の割合） 平均年齢	投与期間	診断名、選択／除外基準	主要評価項目	結果	資料番号 （参照先）	資料区分
46 施設 フランス アルゼンチン ハンガリー ルーマニア **IC02RUP/II[redacted]**	20[redacted] 年[redacted] 月 完了 20[redacted] 年[redacted] 月 303/248 R5: 70/55 R10: 74/69 R20: 70/62 P: 69/58	II 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	ルパタジン 5 mg、10 mg 及び 20 mg 経口、1 日 1 回。 プラセボ 経口、1 日 1 回。	有効性及び安全性を検討する。	28% M / 72% F 38 歳	4 週間	CU の既往及び活動性CUを有する 12-65 歳の男女。	投与 4 週間の MPS の変化量	有効性主要評価項目の MPS について、ルパタジン 10 mg 及び 20 mg は、プラセボと比較して優越性が認められた。安全性の結果については 2.7.4 を参照。	5.3.5.1.2u-sp （2.7.6.46）	参考
26 施設 ルーマニア アルゼンチン ドイツ イタリア ポーランド スペイン **IC010RUP/3[redacted]**	20[redacted] 年[redacted] 月 完了 20[redacted] 年[redacted] 月 400/300 R10: 112/95 R20: 109/100 P: 113/98	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	ルパタジン 10 mg 及び 20 mg 経口、1 日 1 回。 プラセボ 経口、1 日 1 回。	有効性及び安全性を検討する。	32% M / 68% F 37 歳	6 週間	CU の既往及び活動性CUを有する 12-65 歳の男女。	投与 4 週間の MPS の変化量	ルパタジン 10 mg 及び 20 mg 投与により、MPS のベースラインから投与 4 週間の減少量は、プラセボと比較して、有意であった。ITT 解析対象集団において、ルパタジン 10 mg 及び 20 mg 投与により、MNW のベースラインからの変化量は、プラセボと比較して、有意に減少した。	5.3.5.1.3u-sp （2.7.6.47）	参考

R = ルパタジン／P = プラセボ／M = 男性／F = 女性／MPS = 平均そう痒スコア／MNW = 平均膨疹数／ACU = 寒冷蕁麻疹／CSTT = 許容刺激時間閾値

表 2.7.3.6-1　CU 又は皮膚疾患に伴うそう痒患者を対象とした検証的試験（3/3）

実施施設数 実施国 試験番号	試験開始日 試験状況 日付 組入れ／計画時症例数 投与群ごとの症例数（無作為化／完了）	デザイン	治験薬、投与量、投与経路、投与法	目的	性別（男性／女性の割合） 平均年齢	投与期間	診断名、選択／除外基準	主要評価項目	結果	資料番号 （参照先）	資料区分
2 施設 フィンランド **DM03/RUP/IV/[redacted]**	20[redacted] 年 [redacted] 月 完了 20[redacted] 年 [redacted] 月 30/30 R-P: 15/15 P-R: 15/15	II 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー	ルパタジン 10 mg 経口、1 日 1 回、反復投与。 プラセボ 経口、1 日 1 回。	蚊に刺された後 15 分及び 24 時間の蚊咬傷の大きさと痒みを測定し、蚊咬傷アレルギー患者の蚊咬傷に対するルパタジンフマル酸塩の有効性をプラセボと比較して検討する。	13% M / 87% F 37 歳	4 日間（1 日 1 回、5 日間のウォッシュアウト期間）	蚊咬傷反応の既往を有する 18～65 歳の男女	15 分及び 24 時間後の蚊咬傷の大きさ	蚊に刺された後 15 分の蚊咬傷の大きさ（中央値）は、プラセボ投与下で 106 mm^2 及びルパタジン投与下で 55 mm^2 で、ルパタジン投与によって有意に減少した（p=0.0003）。	5.3.5.1.4u-sp （2.7.6.48）	参考
2 施設 ドイツ スペイン **DC02/RUP/IV/[redacted]**	20[redacted] 年 [redacted] 月 完了 20[redacted] 年 [redacted] 月 24/20 R-P: 10/10 P-R: 11/11	IV 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー、POC 試験	ルパタジン 10 mg 経口、1 日 2 回、反復投与。 プラセボ 経口、1 日 2 回	ACU 患者の CSTT の改善を指標として、ルパタジン 20 mg の有効性を評価する。	24% M / 76% F 41 歳	7 日間（1 日 2 回、14 日間のウォッシュアウト期間）	アイスキューブテスト陽性で、6 週間超の ACU の既往を有する 18 歳超 65 歳未満の男女	CSTT	アイスキューブテスト後の CSTT について、ルパタジン 20 mg はプラセボと比較して有意に改善した。	5.3.5.1.5u-sp （2.7.6.49）	参考

R = ルパタジン／P = プラセボ／M = 男性／F = 女性／MPS = 平均そう痒スコア／MNW = 平均膨疹数／ACU = 寒冷蕁麻疹／CSTT = 許容刺激時間閾値

表 2.7.3.6-2 CU 患者における臨床的有効性：ITT 解析対象集団（1/2）

試験番号	投与群	ベースライン	4 週間	6 週間	0-4 週間の変化量	0-6 週間の変化量	0-4 週間の変化率	0-6 週間の変化率
MPS								
IC02RUP/II/[redacted]	プラセボ	2.49 ± 0.52 (69)	1.28 ± 1.14 (69)	－	-1.21 ± 1.07 (69)	－	-48.62 ± 41.20 (69)	－
	ルパタジン 5 mg	2.52 ± 0.52 (68)	1.14 ± 1.26 (67)	－	-1.38 ± 1.22 (67)	－	-54.79 ± 48.48 (67)	－
	ルパタジン 10 mg	2.42 ± 0.52 (73) p = 0.424	0.83 ± 0.84 (73) p = 0.008	－	-1.59 ± 0.86 (73) p = 0.021	－	-65.73 ± 32.90 (73) p = 0.007	－
	ルパタジン 20 mg	2.52 ± 0.53 (67)	0.62 ± 0.87 (67)	－	-1.90 ± 0.95 (67)	－	-75.24 ± 34.26 (67)	－
IC010RUP/3[redacted]	プラセボ	2.54 ± 0.46 (111)	1.41 ± 0.82 (111)	1.30 ± 0.84 (111)	-1.13 ± 0.71 (111)	-1.24 ± 0.74 (111)	-44.94 ± 34.86 (111)	-48.80 ± 37.55 (111)
	ルパタジン 10 mg	2.47 ± 0.45 (110) p = 0.254	1.05 ± 0.82 (110) p = 0.001	1.00 ± 0.85 (109) p = 0.020	-1.42 ± 0.73 (110) p = 0.003	-1.47 ± 0.76 (109) p = 0.024	-57.50 ± 34.19 (110) p = 0.007	-59.56 ± 36.08 (109)p = 0.031
	ルパタジン 20 mg	2.51 ± 0.52 (108)	0.92 ± 0.83 (108)	0.85 ± 0.81 (107)	-1.59 ± 0.79 (108)	-1.66 ± 0.78 (107)	-63.29 ± 34.13 (108)	-66.55 ± 35.08 (107)
併合データ	プラセボ	2.52 ± 0.48 (180)	1.24 ± 1.02 (180)	1.30 ± 0.84 (111)	-1.28 ± 0.94 (180)	-1.24 ± 0.74 (111)	-52.20 ± 37.38 (180)	-48.80 ± 37.55 (111)
	ルパタジン 5 mg	2.52 ± 0.52 (68)	1.09 ± 1.26 (67)	－	-1.43 ± 1.22 (67)	－	-57.49 ± 48.48 (67)	－
	ルパタジン 10 mg	2.45 ± 0.48 (183) p = 0.205	0.88 ± 0.91 (183) p＜0.001	1.00 ± 0.85 (109) p = 0.020	-1.57 ± 0.86 (183) p = 0.002	-1.47 ± 0.76 (109) p = 0.024	-65.22 ± 33.76 (183) p = 0.001	-59.56 ± 36.08 (109) p = 0.031
	ルパタジン 20 mg	2.51 ± 0.52 (175)	0.69 ± 0.89 (175)	0.85 ± 0.81 (107)	-1.83 ± 0.91 (175)	-1.66 ± 0.78 (107)	-73.34 ± 34.30 (175)	-66.55 ± 35.08 (107)
MNW								
IC02RUP/II/[redacted]	プラセボ	2.06 ± 1.04 (69)	1.38 ± 1.18 (69)	－	-0.68 ± 1.29 (69)	－	-31.35 ± 59.81 (61)	－
	ルパタジン 5 mg	1.84 ± 1.07 (68)	1.09 ± 1.20 (67)	－	-0.75 ± 1.19 (67)	－	-46.26 ± 54.33 (55)	－
	ルパタジン 10 mg	1.95 ± 1.14 (73) p = 0.550	0.93 ± 1.07 (73) p = 0.019	－	-1.01 ± 1.18 (73) p = 0.021	－	-54.02 ± 46.84 (57) p = 0.006	－
	ルパタジン 20 mg	1.93 ± 1.05 (67)	0.64 ± 1.05 (67)	－	-1.28 ± 1.47 (67)	－	-63.22 ± 58.43 (57)	－
IC010RUP/3[redacted]	プラセボ	2.39 ± 1.00 (111)	1.44 ± 1.06 (111)	1.16 ± 1.23 (111)	-0.95 ± 1.02 (111)	-1.04 ± 1.04 (111)	-45.21 ± 45.39 (101)	-53.27 ± 44.20 (101)
	ルパタジン 10 mg	2.30 ± 0.90 (109) p = 0.459	1.07 ± 0.99 (109) p = 0.008	0.94 ± 1.19 (108) p = 0.186	-1.25 ± 1.11 (108) p = 0.015	-1.29 ± 1.13 (107) p = 0.091	-54.32 ± 55.49 (96) p = 0.216	-59.10 ± 60.40 (95) p = 0.540
	ルパタジン 20 mg	2.23 ± 0.97 (108)	0.96 ± 0.99 (108)	0.77 ± 1.05 (107)	-1.27 ± 1.13 (108)	-1.32 ± 1.12 (107)	-62.42 ± 54.47 (90)	-65.37 ± 56.51 (90)
併合データ	プラセボ	2.26 ± 1.03 (180)	1.34 ± 1.19 (180)	1.16 ± 1.23 (111)	-0.92 ± 1.22 (180)	-1.04 ± 1.04 (111)	-39.99 ± 51.56 (162)	-53.27 ± 44.20 (101)
	ルパタジン 5 mg	1.84 ± 1.07 (68)	1.09 ± 1.20 (67)	－	-0.75 ± 1.19 (67)	－	-46.26 ± 54.33 (55)	－
	ルパタジン 10 mg	2.16 ± 1.01 (182) p = 0.352	0.98 ± 1.09 (182) p = 0.003	0.94 ± 1.19 (108) p = 0.186	-1.19 ± 1.23 (181) p = 0.036	-1.29 ± 1.13 (107) p = 0.091	-54.21 ± 52.28 (153) p = 0.007	-59.10 ± 60.40 (95) p = 0.540
	ルパタジン 20 mg	2.11 ± 1.01 (175)	0.77 ± 1.07 (175)	0.77 ± 1.05 (107)	-1.34 ± 1.30 (175)	-1.32 ± 1.12 (107)	-62.73 ± 55.84 (147)	-65.37 ± 56.51 (90)

表 2.7.3.6-2 CU 患者における臨床的有効性：ITT 解析対象集団（2/2）

試験番号	投与群	ベースライン	4 週間	6 週間	0-4 週間の変化量	0-6 週間の変化量	0-4 週間の変化率	0-6 週間の変化率
UAS								
IC02RUP/II/[redacted]	プラセボ	4.55 ± 1.40 (69)	2.68 ± 2.24 (69)	—	-1.87 ± 2.19 (69)	—	-41.32 ± 34.89 (69)	—
	ルパタジン 5 mg	4.36 ± 1.32 (68)	2.18 ± 2.41 (67)	—	-2.18 ± 2.20 (67)	—	-47.36 ± 51.51 (68)	—
	ルパタジン 10 mg	4.37 ± 1.44 (73) p = 0.452	1.69 ± 1.86 (73) p = 0.005	—	-2.68 ± 1.82 (73) p = 0.017	—	-59.73 ± 31.76 (73) p = 0.001	—
	ルパタジン 20 mg	4.45 ± 1.29 (67)	1.20 ± 1.87 (67)	—	-3.25 ± 2.18 (67)	—	-69.21 ± 39.99 (67)	—
IC010RUP/3[redacted]	プラセボ	4.93 ± 1.17 (111)	2.85 ± 1.80 (111)	2.65 ± 1.85 (111)	-2.07 ± 1.45 (111)	-2.28 ± 1.52 (111)	-41.99 ± 35.70 (111)	-46.25 ± 37.82 (111)
	ルパタジン 10 mg	4.78 ± 1.12 (109) p = 0.333	2.11 ± 1.71 (109) p = 0.002	2.02 ± 1.77 (108) p = 0.011	-2.69 ± 1.63 (108) p = 0.003	-2.79 ± 1.68 (107) p = 0.020	-56.28 ± 37.17 (108) p = 0.004	-58.37 ± 39.96 (107) p = 0.036
	ルパタジン 20 mg	4.74 ± 1.27 (108)	1.88 ± 1.71 (108)	1.76 ± 1.68 (107)	-2.86 ± 1.68 (108)	-2.98 ± 1.67 (107)	-60.34 ± 37.01 (108)	-62.87 ± 38.55 (107)
併合データ	プラセボ	4.78 ± 1.27 (180)	2.58 ± 2.12 (180)	2.65 ± 1.85 (111)	-2.20 ± 1.93 (180)	-2.28 ± 1.52 (111)	-47.27 ± 35.60 (180)	-46.25 ± 37.82 (111)
	ルパタジン 5 mg	4.36 ± 1.32 (68)	2.18 ± 2.41 (67)	—	-2.18 ± 2.20 (67)	—	-47.36 ± 51.51 (68)	—
	ルパタジン 10 mg	4.62 ± 1.27 (182) p = 0.232	1.86 ± 1.92 (182) p = 0.001	2.02 ± 1.77 (108) p = 0.011	-2.78 ± 1.87 (181) p = 0.004	-2.79 ± 1.68 (107) p = 0.020	-59.99 ± 34.99 (181) p = 0.001	-58.37 ± 39.96 (107) p = 0.036
	ルパタジン 20 mg	4.63 ± 1.28 (175)	1.46 ± 1.88 (175)	1.76 ± 1.68 (107)	-3.17 ± 1.96 (175)	-2.98 ± 1.67 (107)	-68.21 ± 38.08 (175)	-62.87 ± 38.55 (107)

表 2.7.3.6-3　部分集団解析（投与 4 週間の MPS）（試験番号 IC02RUP/II/[redacted]）（ITT 解析対象集団）

部分集団の項目	区分	投与群	要約統計量						Placeboとの比較			Rupatadine 10 mgとの比較		
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	最小二乗平均の差[a]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[b]	最小二乗平均の差[c]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[d]
MPSベースライン値	2点以下	Placebo	26	-1.207	0.529	-2.00	-1.230	0.61	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 5 mg	22	-0.955	1.053	-1.95	-1.405	1.80	0.25	-0.23,0.73	0.456	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	33	-1.315	0.604	-1.94	-1.640	0.07	-0.11	-0.54,0.33	0.883	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	24	-1.581	0.538	-2.00	-1.785	-0.07	-0.37	-0.84,0.09	0.147	-0.27	-0.71,0.18	0.362
	2点より大3点未満	Placebo	26	-1.170	0.729	-2.28	-1.140	0.35	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 5 mg	27	-1.689	0.798	-2.67	-1.710	1.24	-0.52	-1.00,-0.03	0.033	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	23	-1.707	0.685	-2.58	-1.890	0.30	-0.54	-1.04,-0.03	0.035	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	25	-1.819	0.712	-2.53	-2.080	0.26	-0.65	-1.15,-0.16	0.006	-0.12	-0.63,0.40	0.905
	3点以上	Placebo	17	-1.261	1.345	-3.25	-1.640	1.00	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 5 mg	19	-1.438	1.329	-3.17	-1.920	0.93	-0.21	-1.11,0.69	0.898	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	17	-1.966	0.989	-3.89	-1.900	-0.45	-0.75	-1.68,0.18	0.136	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	18	-2.449	1.054	-3.80	-2.725	0.95	-1.23	-2.14,-0.31	0.006	-0.48	-1.39,0.44	0.456

a: Rupatadine 5 mgとPlaceboの差、Rupatadine 10 mgとPlaceboの差、Rupatadine 20 mgとPlaceboの差を算出した。

b: Rupatadine 5 mgとPlacebo、Rupatadine 10 mgとPlacebo、Rupatadine 20 mgとPlaceboの群間比較。

c: Rupatadine 10 mgとRupatadine 20 mgの差を算出した。

d: Rupatadine 10 mgとRupatadine 20 mgの群間比較。

表 2.7.3.6-4 部分集団解析（投与 4 週間の MPS）（試験番号 IC010RUP/3[redacted]）（ITT 解析対象集団）

部分集団の項目	区分	投与群	要約統計量						Placeboとの比較			Rupatadine 10 mgとの比較		
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	最小二乗平均の差[a]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[b]	最小二乗平均の差[c]	最小二乗平均の差の95%両側信頼区間	共分散分析モデルによる群間比較(片側p値)[d]
MPSベースライン値	2点以下	Placebo	20	-1.192	0.419	-1.88	-1.140	-0.38	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	24	-1.290	0.559	-2.00	-1.410	-0.27	-0.09	-0.45,0.27	0.803	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	28	-1.394	0.592	-2.00	-1.575	0.14	-0.23	-0.58,0.12	0.241	-0.14	-0.48,0.19	0.532
	2点より大3点未満	Placebo	68	-1.055	0.754	-2.21	-1.160	1.26	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	66	-1.460	0.674	-2.60	-1.595	0.32	-0.42	-0.71,-0.13	0.003	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	56	-1.555	0.809	-2.83	-1.705	0.74	-0.50	-0.80,-0.21	<0.001	-0.09	-0.39,0.21	0.745
	3点以上	Placebo	23	-1.284	0.751	-2.67	-1.300	0.00	-	-	-	-	-	-
		Rupatadine 10 mg	20	-1.473	1.066	-3.58	-1.390	0.00	-0.19	-0.82,0.44	0.717	-	-	-
		Rupatadine 20 mg	24	-1.887	0.881	-3.15	-1.920	0.09	-0.60	-1.20,0.00	0.051	-0.41	-1.03,0.21	0.242

a：Rupatadine 10 mgとPlaceboの差、Rupatadine 20 mgとPlaceboの差を算出した。

b：Rupatadine 10 mgとPlacebo、Rupatadine 20 mgとPlaceboの群間比較。

c：Rupatadine 10 mgとRupatadine 20 mgの差を算出した。

d：Rupatadine 10 mgとRupatadine 20 mgの群間比較。

目次

2.7.4 臨床的安全性の概要 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.1.1 臨床的安全性の評価対象の概要 4
2.7.4.1.1.2 安全性の評価項目及び解析方法 13
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 16
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 17
2.7.4.2 有害事象 18
2.7.4.2.1 有害事象の解析 18
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 20
2.7.4.2.1.2 死亡 25
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 25
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 31
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 41
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 44
2.7.4.3 臨床検査値の評価 44
2.7.4.4 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目 46
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 48
2.7.4.5.1 内因性要因 48
2.7.4.5.2 外因性要因 51
2.7.4.5.3 薬物相互作用 52
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 53
2.7.4.5.5 過量投与 55
2.7.4.5.6 薬物乱用 57
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 57
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 57
2.7.4.6 市販後データ 60
2.7.4.7 付録 64

用語及び略語一覧

略語	定義	定義（日本語）
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC_{0-t}	Area under the concentration-time curve over a time interval	一定時間間隔における血漿中濃度‐時間曲線下面積
BCP	Desloratadine	デスロラタジン
BCP-OH	Hydroxydesloratadine	ヒドロキシデスロラタジン
C_{max}	Maximum plasma level	最高血漿中濃度
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CT	Computer tomography	コンピューター断層撮影法
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CU	Chronic Urticaria	慢性蕁麻疹
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
γGTP	Gamma-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミントランスペプチターゼ／γ-グルタミルトランスフェラーゼ
ICH	International Conference on Harmonization	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
JSCO	Japan Society of Clinical Oncology	日本癌治療学会
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	医薬品規制用語集
PAR	Perennial Allergic Rhinitis	通年性アレルギー性鼻炎
PT	Preferred Term	基本語
QT	Interval QT, interval time between Q and T wave in the heart’s electrical cycle	QT 間隔。心臓の電気周期における Q 波から T 波までの時間
QTc	Corrected interval QT, interval time between Q and T wave in the heart’s electrical cycle	補正 QT 間隔。心臓の電気周期における Q 波から T 波までの時間

略語	定義	定義（日本語）
QTcB	QTc interval based on for heart rate using Bazett's formula	Bazett 法による補正 QT
QTcF	QTc interval based on for heart rate using Fridericia's formula	Fridericia 法による補正 QT
QTcI	－	個体別の補正式を用いて補正した QT 間隔
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
RTI	Reaction Time. Mean correct RT	反応時間。平均補正 RT
RVP	Rapid Visual Information Processing	急視椰覚情報処理
SAR	Seasonal Allergic Rhinitis	季節性アレルギー性鼻炎
SmPC	Summary of Product Characteristics	欧州製品概要
SOC	System Organ Class	器官別大分類
t_{max}	Time to reach the observed maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
VAS	Visual Analogue Scales	主観的評価尺度

2.7.4 臨床的安全性の概要

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 臨床的安全性の評価対象の概要

本臨床的安全性の概要では、4 つの国内臨床試験の成績を併合解析したものを主体に安全性を評価し、加えて複数の海外臨床試験の結果を併合解析したものを参考として検討した。安全性併合解析の対象とした国内臨床試験及び海外臨床試験の概要をそれぞれ表 2.7.4.1-1 及び表 2.7.4.1-2 に示す。

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

表 2.7.4.1-1 安全性併合解析の対象とした国内臨床試験一覧

試験番号 ［参照先］	目的	デザイン	対象	治験薬、投与量、投与経路、投与方法	投与期間	解析対象被験者数
TK-041-0101 ［2.7.6.28］	有効性及び安全性を評価する。	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	12 歳以上 65 歳未満 SAR を有する外来患者	ルパタジン 10 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジン 20 mg、経口、1 日 1 回。 プラセボ、経口、1 日 1 回。	2 週間	900 例
TK-041-0102 ［2.7.6.50］	長期投与時における有効性及び安全性を評価する。	III 相、非盲検	12 歳以上 65 歳未満 PAR を有する外来患者	ルパタジン 10 mg*、経口、1 日 1 回。 * : 20 mg への増量可	最短 12 週間、最長 52 週間	72 例
TK-041-0201 ［2.7.6.45］	有効性及び安全性を評価する。	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	12 歳以上 65 歳未満 CU を有する外来患者	ルパタジン 10 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジン 20 mg、経口、1 日 1 回。 プラセボ、経口、1 日 1 回。	2 週間	277 例
TK-041-0202 ［2.7.6.51］	有効性及び長期投与における安全性を検討すると共に、成人及び小児の薬物動態評価を行う。	III 相、多施設共同、非盲検	12 歳以上 65 歳未満 皮膚疾患に伴うそう痒を有する外来患者	ルパタジン 10 mg*、経口、1 日 1 回。 * : 20 mg への増量可	最短 12 週間、最長 52 週間	206 例

表 2.7.4.1-2　安全性併合解析の対象とした海外臨床試験一覧（1/9）

試験番号［参照先］	目的	デザイン	対象	治験薬、投与量、投与経路、投与方法	投与期間	解析対象被験者数
UR/FC[redacted]/I-02［2.7.6.1］	2 剤型（液剤及び錠剤）のバイオアベイラビリティを評価する。	I 相、単施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー	18～40 歳健康被験者	ルパタジン錠（被験錠剤 A）10 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジン経口液剤（被験経口液剤 B）10 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジン経口液剤（参照液剤 C）10 mg、経口、1 日 1 回。	単回投与	12 例
RD 477/209[redacted]［2.7.6.13］	ルパタジン及び BCP の薬物動態を評価する。	I 相、単施設、無作為化、二重盲検、クロスオーバー	18～45 歳健康被験者	ルパタジンフマル酸塩 10 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジンフマル酸塩 20 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジンフマル酸塩 40 mg、経口、1 日 1 回。	単回投与	8 例
RD 477/209[redacted]［2.7.6.14］	反復経口投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を評価する。	I 相、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増	18～45 歳健康被験者	ルパタジンフマル酸塩 20 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジンフマル酸塩 40 mg、経口、1 日 1 回。	7 日間	15 例
URC 023/993407［2.7.6.15］	吸収、代謝、排泄及び薬物動態（マスバランス試験	I 相、単施設、非盲検	50 歳以上健康被験者	ルパタジン経口液剤（^{14}C-ルパタジン水溶液）40 mg、経口、1 日 1 回	単回投与	6 例
UR/FC[redacted]/I-01［2.7.6.16］	反復投与したときの薬物動態プロファイルを健康高齢被験者と健康若年被験者で比較する。	I 相、単施設、非盲検	65～82 歳又は 18～35 歳健康被験者	ルパタジン 10 mg、経口、1 日 1 回。	7 日間	25 例
UR/FC[redacted]/I-02［2.7.6.17］	単回投与したときの薬物動態プロファイルを空腹時と非空腹時で比較する。	I 相、単施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー	18～40 歳健康被験者	ルパタジン 20 mg、経口、1 日 1 回（空腹時又は非空腹時）。	単回投与	25 例
IC03RUP/I[redacted]［2.7.6.18］	ルパタジンとグレープフルーツジュースの薬物動態に対する相互作用を検討する。	I 相、単施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー	18～45 歳健康被験者	ルパタジン 10 mg、経口、1 日 1 回。	単回投与（2 回）	24 例

表 2.7.4.1-2　安全性併合解析の対象とした海外臨床試験一覧（2/9）

試験番号 ［参照先］	目的	デザイン	対象	治験薬、投与量、投与経路、投与方法	投与期間	解析対象被験者数
UR/FC[redacted]/I-04 ［2.7.6.19］	ルパタジン単独及びエリスロマイシンと併用で反復経口投与したときの薬物動態及び安全性［心電図検査結果を含む］を評価する。	I 相、単施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー	18～45 歳 健康被験者	ルパタジン 20 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジン 20 mg、経口、1 日 1 回＋エリスロマイシン 500 mg、経口、1 日 3 回。 エリスロマイシン 500 mg、経口、1 日 3 回。	7 日間	28 例
IC08RUP/1/[redacted] ［2.7.6.20］	ルパタジン単独及びアジスロマイシンと併用で反復経口投与したときの薬物動態及び安全性［心電図検査結果（QTc）を含む］を評価する。	I 相、単施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー	18～45 歳 健康被験者	ルパタジン 10 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジン 10 mg（Day 1～6）＋アジスロマイシン 500 mg（Day 2）又は 250 mg（Day 3～6）、経口、1 日 1 回。	各期 6 日間	24 例
UR/FC[redacted]/I-03 ［2.7.6.21］	ルパタジン単独及びケトコナゾールと併用で反復経口投与したときの薬物動態及び安全性［心電図検査結果（QTc）を含む］を評価する。	I 相、単施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー	18～40 歳 健康被験者	ルパタジン 20 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジン 20 mg、経口、1 日 1 回＋ケトコナゾール 200 mg、経口、1 日 1 回。 ケトコナゾール 200 mg、経口、1 日 3 回。	7 日間	31 例
IC09RUP/1/[redacted] ［2.7.6.22］	ルパタジン単独及びフルオキセチンと併用で反復経口投与したときの薬物動態及び安全性［心電図検査（QTc）を含む］を評価する。	I 相、単施設、無作為化 、非盲検、クロスオーバー	18～45 歳 健康被験者	ルパタジン 10 mg、経口、1 日 1 回。 フルオキセチン 20 mg、経口、1 日 3 回（Day 1）及び 60 mg、経口、1 日 1 回（Day 2～8）＋ルパタジン 10 mg、経口、1 日 1 回（Day 5～8）。	各期 4 日間	24 例

表 2.7.4.1-2　安全性併合解析の対象とした海外臨床試験一覧（3/9）

試験番号 ［参照先］	目的	デザイン	対象	治験薬、投与量、投与経路、投与方法	投与期間	解析対象被験者数
RD 477/20680 ［2.7.6.24］	忍容性を評価する。	I 相、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、クロスオーバー	18～45 歳 健康被験者	ルパタジンフマル酸塩 2 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジンフマル酸塩 5 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジンフマル酸塩 10 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジンフマル酸塩 20 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジンフマル酸塩 40 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジンフマル酸塩 80 mg、経口、1 日 1 回。 プラセボ、経口、1 日 1 回。	単回投与（3 回）	19 例
RD 477/21289 ［2.7.6.25］	PAF 誘発性血小板凝集抑制を評価する。	I 相、単施設、非盲検、用量漸増	18～45 歳 健康被験者	ルパタジンフマル酸塩 40 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジンフマル酸塩 80 mg、経口、1 日 1 回。	単回投与（2 回）	4 例
UR/FC[redacted]/I-01 ［2.7.6.26］	中枢及び末梢作用、並びに忍容性を評価する。	I 相、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、クロスオーバー	20～40 歳 健康被験者	ルパタジン 10 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジン 20 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジン 40 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジン 80 mg、経口、1 日 1 回。 ヒドロキシジン 25 mg、経口、1 日 1 回。 プラセボ、経口、1 日 1 回。	単回投与（6 回）	18 例

表 2.7.4.1-2　安全性併合解析の対象とした海外臨床試験一覧（4/9）

試験番号 ［参照先］	目的	デザイン	対象	治験薬、投与量、投与経路、投与方法	投与期間	解析対象被験者数
UR/FC[redacted]/I-01 ［2.7.6.27］	ルパタジンとアルコールを同時単回投与したときの、アルコールの中枢作用に及ぼす影響を評価する。	I 相、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、クロスオーバー	18～40 歳 健康被験者	ルパタジン 10 mg＋エタノール、経口、1 日 1 回。 ルパタジン 20 mg＋エタノール、経口、1 日 1 回。 エタノール＋エタノールプラセボ、経口、1 日 1 回。 セチリジン 10 mg＋エタノール、経口、1 日 1 回。 ヒドロキシジン 25 mg＋エタノール、経口、1 日 1 回。 プラセボ＋エタノールプラセボ、経口、1 日 1 回。	単回投与（6 回）	18 例
RD 477/21212 ［2.7.6.29］	有効性及び安全性を評価する。	II 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	18～65 歳 SAR 患者	ルパタジンフマル酸塩 10 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジンフマル酸塩 20 mg、経口、1 日 1 回。 プラセボ、経口、1 日 1 回。	2 週間	174 例
RD 477/22115 ［2.7.6.30］	有効性及び安全性を評価する。	II 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	16～65 歳 SAR 患者	ルパタジン 2.5 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジン 5 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジン 10 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジン 20 mg、経口、1 日 1 回。 プラセボ、経口、1 日 1 回。	2 週間	392 例

表 2.7.4.1-2　安全性併合解析の対象とした海外臨床試験一覧（5/9）

試験番号 ［参照先］	目的	デザイン	対象	治験薬、投与量、投与経路、投与方法	投与期間	解析対象被験者数
IC05RUP/4/[redacted] ［2.7.6.31］	有効性及び安全性を評価する。	IV 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間	12 歳超 SAR 患者	ルパタジン 10 mg、経口、1 日 1 回。 デスロラタジン 5 mg、経口、1 日 1 回。 プラセボ、経口、1 日 1 回。	4 週間	359 例
UR/FC[redacted]/III-01 ［2.7.6.32］	有効性及び安全性を評価する。	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間	12～65 歳 SAR 患者	ルパタジン 10 mg、経口、1 日 1 回。 エバスチン 10 mg、経口、1 日 1 回。 プラセボ、経口、1 日 1 回。	2 週間	243 例
UR/FC[redacted]/III-03 ［2.7.6.33］	有効性及び安全性を評価する。	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間	12～65 歳 SAR 患者	ルパタジン 10 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジン 20 mg、経口、1 日 1 回。 セチリジン 10 mg、経口、1 日 1 回。	2 週間	362 例
UR/FC[redacted]/III-04 ［2.7.6.34］	有効性及び安全性を評価する。	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間	12～65 歳 SAR 患者	ルパタジン 10 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジン 20 mg、経口、1 日 1 回。 ロラタジン 10 mg、経口、1 日 1 回。	2 週間	339 例
UR/FC[redacted]/III-04 ［2.7.6.35］	有効性及び安全性を評価する。	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間	18 歳以上 SAR 患者	ルパタジン 10 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジン 20 mg、経口、1 日 1 回。 ロラタジン 10 mg、経口、1 日 1 回。	2 週間	331 例
IC04RUP/IL/[redacted] ［2.7.6.36］	アレルゲン曝露装置における草花粉曝露により誘導されたアレルギー性鼻炎症状に対する有効性及び安全性を評価する。	II 相、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー	18～45 歳 アレルギー性鼻炎結膜炎患者	ルパタジン 10 mg、経口、1 日 1 回。 プラセボ、経口、1 日 1 回。	各期 8 日間	45 例

表 2.7.4.1-2　安全性併合解析の対象とした海外臨床試験一覧（6/9）

試験番号 ［参照先］	目的	デザイン	対象	治験薬、投与量、投与経路、投与方法	投与期間	解析対象被験者数
UR/FC[redacted]/IB-02 ［2.7.6.37］	特異的アレルゲンによる経鼻負荷試験に対する反応を指標として、有効性を評価する。	I-B 相、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー	18 歳超 SAR 又は PAR 患者	ルパタジンフマル酸塩 10 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジンフマル酸塩 20 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジンフマル酸塩 40 mg、経口、1 日 1 回。 プラセボ、経口、1 日 1 回。	単回投与（4 回）	23 例
DC03/RUP/L[redacted] ［2.7.6.38］	PAF 誘発モデルの評価及びバリデーション。また、PAF 誘発モデルにおけるルパタジンの有効性を評価する。	I 相、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、クロスオーバー	18～45 歳 健康被験者 PAR 又は SAR 患者	ルパタジン 20 mg、経口、1 日 1 回。 レボセチリジン 10 mg、経口、1 日 1 回。 プラセボ、経口、1 日 1 回。	各期 5 日間	20 例
RD 477/21416 ［2.7.6.39］	有効性及び安全性を評価する。	II 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	18～65 歳 PAR 患者	ルパタジンフマル酸塩 10 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジンフマル酸塩 20 mg、経口、1 日 1 回。 プラセボ、経口、1 日 1 回。	4 週間	245 例
IC06RUP/3/[redacted] ［2.7.6.40］	有効性及び安全性を評価する。	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間	12 歳超 PAR 患者	ルパタジン 10 mg、経口、1 日 1 回。 セチリジン 10 mg、経口、1 日 1 回。 プラセボ、経口、1 日 1 回。	12 週間	543 例
UR/FC[redacted]/III-01 ［2.7.6.41］	有効性及び安全性を評価する。	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間	18～65 歳 PAR 患者	ルパタジン 10 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジン 20 mg、経口、1 日 1 回。 ロラタジン 10 mg、経口、1 日 1 回。 プラセボ、経口、1 日 1 回。	4 週間	283 例

表 2.7.4.1-2　安全性併合解析の対象とした海外臨床試験一覧（7/9）

試験番号 ［参照先］	目的	デザイン	対象	治験薬、投与量、投与経路、投与方法	投与期間	解析対象被験者数
UR/FC[redacted]/III-02 ［2.7.6.42］	有効性及び安全性を評価する。	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間	12 歳超 PAR 患者	ルパタジン 10 mg、経口、1 日 1 回。 エバスチン 10 mg、経口、1 日 1 回。 プラセボ、経口、1 日 1 回。	4 週間	219 例
UR/FC[redacted]/III-03 ［2.7.6.43］	有効性、安全性及び忍容性を評価する。	Ⅲ相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間	18 歳超 PAR 患者	ルパタジン 10 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジン 20 mg、経口、1 日 1 回。 セチリジン 10 mg、経口、1 日 1 回。 プラセボ、経口、1 日 1 回。	4 週間	273 例
IC02RUP/II/[redacted] ［2.7.6.46］	有効性、至適用量及び耐用量を評価する。	II 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定、並行群間比較	12～65 歳 CU 患者	ルパタジン 5 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジン 10 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジン 20 mg、経口、1 日 1 回。 プラセボ、経口、1 日 1 回。	4 週間	283 例
IC010RUP/3/[redacted] ［2.7.6.47］	有効性及び安全性を評価する。	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	12～65 歳 CU 患者	ルパタジン 10 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジン 20 mg、経口、1 日 1 回。 プラセボ、経口、1 日 1 回。	6 週間	334 例
DM03/RUP/IV/[redacted] ［2.7.6.48］	蚊咬傷に対する有効性を評価する。	II 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー	18～65 歳 蚊咬傷反応の既往を有する患者	ルパタジン 10 mg、経口、1 日 1 回。 プラセボ、経口、1 日 1 回。	各期 4 日間	30 例
DC02RUP/IV/[redacted] ［2.7.6.49］	寒冷蕁麻疹に対する有効性を評価する。	IV 相、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー、POC 試験	18～65 歳 寒冷蕁麻疹の既往を有する患者	ルパタジン 10 mg、経口、1 日 2 回。 プラセボ、経口、1 日 2 回。	各期 7 日間	21 例
IC011RUP/4/[redacted] ［2.7.6.52］	長期安全性を評価する。	IV 相、多施設共同、非盲検	12 歳超 PAR 患者	ルパタジン 10 mg、経口、1 日 1 回。	6 又は 12 箇月間	85 例

表 2.7.4.1-2　安全性併合解析の対象とした海外臨床試験一覧（8/9）

試験番号 ［参照先］	目的	デザイン	対象	治験薬、投与量、投与経路、投与方法	投与期間	解析対象被験者数
IC012RUP/1[redacted] ［2.7.6.53］	QTc 間隔延長の可能性を検討する。	I 相、単施設、無作為化、単盲検（健康被験者及び評価者は盲検化、治験責任医師等は非盲検化）、プラセボ及び陽性対照、並行群間	18～45 歳 健康被験者	ルパタジン 10 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジン 100 mg、経口、1 日 1 回。 モキシフロキサシン 400 mg、経口、1 日 1 回。 プラセボ、経口、1 日 1 回。	5 日間	168 例
IC01RUP/IV[redacted] ［2.7.6.54］	有効性、長期安全性及び忍容性を評価する。	IV 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間／非盲検、長期	12 歳超 PAR 患者	二重盲検期： ルパタジン 10 mg、経口、1 日 1 回。 プラセボ、経口、1 日 1 回。 非盲検期： ルパタジン 10 mg、経口、1 日 1 回。	二重盲検期：4 週間 非盲検期：5 箇月（二重盲検期がプラセボ群の場合は 6 箇月）及び／又は 11 箇月（二重盲検期がプラセボ群の場合は 12 箇月）	320 例（6 箇月：294 例、12 箇月：92 例）
IC013RUP/1[redacted] ［2.7.6.55］	忍容性を評価する	I 相、単施設、無作為化、単盲検、プラセボ対照、並行群間	18～45 歳 健康被験者	ルパタジン 60 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジン 80 mg、経口、1 日 1 回。 ルパタジン 100 mg、経口、1 日 1 回。	6 日間	33 例
DM02RUP/IV[redacted] ［2.7.6.56］	運転能力に対する急性的な影響を評価する。	IV 相、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、クロスオーバー	21～35 歳 経験のある運転者	ルパタジン 10 mg、経口、1 日 1 回。 ヒドロキシジン 50 mg、経口、1 日 1 回。 プラセボ、経口、1 日 1 回。	単回投与（3 回）	20 例

表 2.7.4.1-2　安全性併合解析の対象とした海外臨床試験一覧（9/9）

試験番号 ［参照先］	目的	デザイン	対象	治験薬、投与量、投与経路、投与方法	投与期間	解析対象被験者数
IC014RUP/1[redacted] ［2.7.6.57］	ルパタジンによるベンゾジアゼピン系薬（ロラゼパム）の中枢神経抑制作用増強の有無を評価する。	I 相、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ及び陽性対照、クロスオーバー	18～45 歳 健康被験者	Day 1～7： ルパタジン 10 mg、経口、1 日 1 回。 プラセボ（ルパタジン）、経口、1 日 1 回。 Day 5 及び 7： ロラゼパム 2 mg、経口、1 日 1 回。 プラセボ（ロラゼパム）、経口、1 日 1 回。	各期 7 日間	18 例
IC07/RUP/I[redacted]	－	－	－	－	－	－
DM01/RUP/IV[redacted]	－	－	－	－	－	－
SMART	－	－	－	－	－	－

2.7.4.1.1.2　安全性の評価項目及び解析方法

国内臨床試験においては、治験責任医師又は治験分担医師は治験薬投与後の自覚症状、他覚所見、臨床検査、バイタルサインについて有害事象を判定した。異常値及び異常所見が有害事象の判定基準を満たした場合、異常値そのものより、認められた病態（例：貧血、感冒）を有害事象として報告することとした。

（1）　有害事象

治験薬投与後に認められた自覚症状及び他覚所見、治験薬投与前に認められた自覚症状及び他覚所見のうち、治験薬投与後に増悪がみられた症状、所見を有害事象とした。

有害事象の定義、判定基準等を表 2.7.4.1-3 に示す。

表 2.7.4.1-3　有害事象の定義及び判定基準等（1/2）

有害事象の定義	有害事象とは、治験薬を投与された被験者に生じた全ての好ましくない、又は意図しない疾病又はその徴候（臨床検査値の異常変動も含む）をいい、本治験薬との因果関係の有無は問わないものと定義した。
有害事象の収集、記録	有害事象における規定事項として、有害事象を 1 事象でも認めた患者を有害事象発現症例とした。発現例数について、集計する区分で同一症例に同一事象が複数回発現した場合、その事象における発現例数は 1 例とした。また、発現件数は、集計する区分で同一症例に同一事象が複数回発現した場合、その発現回数を件数とした。

重篤性の判定基準	重篤な有害事象は、以下のとおり定義した。 ・ 死亡に至るもの ・ 生命を脅かすもの ・ 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの* ・ 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの ・ 先天性異常を来すもの ・ その他の重大な医学的事象 *有害事象を伴わない入院又は入院期間の延長は重篤な有害事象ではない
重症度の判定基準	重症度は、「CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版」を参考に、以下の 5 段階で評価した。 Grade 1：軽症／症状がない、又は軽度の症状がある／臨床所見又は検査所見のみ／治療を要さない Grade 2：中等症／最小限／局所的／非侵襲的治療を要する／年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限 Grade 3：重症又は医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない／入院又は入院期間の延長を要する／活動不能又は動作不能／身の回りの日常生活動作の制限 Grade 4：生命を脅かす／緊急処置を要する Grade 5：有害事象による死亡

表 2.7.4.1-3　有害事象の定義及び判定基準等（2/2）

因果関係の判定基準	治験薬との因果関係は以下の 2 段階で判定した。 有： 以下のいずれかに該当するなど、治験責任／分担医師の判断により治験薬と有害事象との間の因果関係について、少なくとも合理的可能性があり、因果関係を否定できない場合 ・投与中止後の消失、投与再開後の再発。 ・既に本被験薬又は類薬において因果関係が確立している。 ・交絡するリスク因子がない。 ・曝露量・曝露期間との整合性がある。 ・正確な既往歴の裏付けにより被験薬の関与がほぼ間違いなく説明できる。 ・併用治療が原因である合理的な可能性が見られない。 無： 以下のいずれかに該当するなど、治験責任／分担医師の判断により治験薬投与と有害事象発現との因果関係はないと考えられる場合 ・治験薬以外の要因によることが明らかにされる場合 ・有害事象の発現・消退と治験薬投与の間に時間的に相関関係がなく乖離している場合 ・有害事象の発現は偶発的とみなされる場合（例えば、治験前に度々同一事象が観察され、治験中の有害事象もその範囲内にあるなど） ・被験者の病歴・病態又は他の併用薬・処置治療、食事など、治験薬以外の要因が強く考えられる場合
副作用の定義	治験薬との因果関係が「有」と判定された有害事象を「副作用」と定義した。
有害事象のコーディング	有害事象は MedDRA/J Ver.19.1 によりコーディングした。

（2）　臨床検査値

臨床的に問題とすべき異常変動と判定したものを有害事象とし、これを評価に用いた。

（3）　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目の評価には、個々の試験結果を用いた。バイタルサインは、臨床的に問題とすべき異常変動と判定したものを有害事象とした。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

（1） 国内臨床試験

国内臨床試験でルパタジンを投与された患者は、合計 1059 例であり、このうち 10 mg のみを投与された患者が 501 例、20 mg のみを投与された患者が 392 例、長期投与試験で用量の増減があり 10～20 mg を投与された患者が 166 例であった。投与期間は、2 週以下が 766 例、2 週超 12 週以下が 51 例、12 週超 26 週以下が 27 例、26 週を超えて投与された患者が 215 例であった。1059 例のうち、12～17 歳の小児患者は 119 例、18～64 歳の成人患者は 940 例であった（表 2.7.4.7-1 及び表 2.7.4.7-2 参照）。

（2） 海外臨床試験

併合解析の対象とした海外臨床試験でルパタジンを投与された被験者は、患者及び健常人合わせて合計 3658 例であった。被験者に投与されたルパタジンの 1 日用量は 2～100 mg であり、投与期間は 1 週間未満から 2 年以上まで幅があった。臨床推奨用量のルパタジンを投与された被験者は、10 mg は 2141 例及び 20 mg は 1104 例であった。40～100 mg を投与された被験者は 174 例であり、100 mg を投与された被験者は 49 例であった。10 mg 未満の投与被験者は 239 例であった（表 2.7.4.7-3 参照）。

3658 例のうち、12～17 歳の小児被験者は 149 例であった。小児被験者に投与されたルパタジンの用量は 2.5～20 mg であり、投与期間は 2～104 週間以上であった（表 2.7.4.7-4 参照）。

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

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

（1）　国内臨床試験

国内臨床試験において、ルパタジン又はプラセボを投与された被験者の人口統計学的データを表 2.7.4.1-4 に示す。

国内臨床試験におけるルパタジン 10 mg 投与被験者は、48.1%が男性、51.9%が女性で、平均年齢（標準偏差、範囲）は 36.8（13.3、12～64）歳であった。また、ルパタジン 20 mg 投与被験者は、45.4%が男性、54.6%が女性で、平均年齢（標準偏差、範囲）は 36.6（13.1、12～64）歳であり、ルパタジン 10～20 mg 投与被験者は、43.4%が男性、56.6%が女性で、平均年齢（標準偏差、範囲）は 35.2（13.7、12～64）歳であった。プラセボ投与被験者は、46.2%が男性、53.8%が女性で、平均年齢（標準偏差、範囲）は 36.5（12.7、12～64）歳であり、ルパタジン投与被験者と人口統計学的特性は類似していた。

表 2.7.4.1-4　国内臨床試験における人口統計学的及び他の基準値の特性

項目	統計量 または区分	プラセボ (N = 396)	10 mg (N = 501)	20 mg (N = 392)	10～20 mg (N = 166)
性別	男［例数(%)］	183 (46.2%)	241 (48.1%)	178 (45.4%)	72 (43.4%)
	女［例数(%)］	213 (53.8%)	260 (51.9%)	214 (54.6%)	94 (56.6%)
年齢 （区分）	12～17 歳［例数 (%)］	41 (10.4%)	56 (11.2%)	43 (11.0%)	20 (12.0%)
	18～64 歳［例数 (%)］	355 (89.6%)	445 (88.8%)	349 (89.0%)	146 (88.0%)
年齢 （同意取得時）（歳）	例数	396	501	392	166
	平均値（標準偏差）	36.5 (12.7)	36.8 (13.3)	36.6 (13.1)	35.2 (13.7)
	中央値	38.0	39.0	39.0	35.0
	最小値:最大値	12:64	12:64	12:64	12:64

［5.3.5.3.1　統合解析結果　表 5.1 を改変］

（2）　海外臨床試験

併合解析の対象とした海外臨床試験におけるルパタジン 10 mg 投与被験者は、42.1%が男性、57.9%が女性で、平均年齢（標準偏差、範囲）が 31.7（12.0、12～80）歳、97.0%が白人であり、ルパタジン 20 mg 投与被験者は、44.7%が男性、55.3%が女性で、平均年齢（標準偏差、範囲）が 33.7（12.5、12～77）歳、95.0%が白人であった。プラセボ投与被験者は、42.5%が男性、57.5%が女性で、平均年齢（標準偏差、範囲）が 31.8（12.2、12～71）歳、98.8%が白人であり、ルパタジン投与被験者と人口統計学的特性は類似していた（表 2.7.4.7-5 参照）。

（3）　まとめ

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

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

本項以下、ルパタジンの臨床試験で報告された有害事象に関する併合解析の結果を考察する。

（1）　国内臨床試験

国内臨床試験における有害事象及び副作用発現率を表 2.7.4.2-1 に示す。また、発現直前投与量別の有害事象及び副作用発現状況について表 2.7.4.7-6 及び表 2.7.4.7-7 に示す。

国内臨床試験について、有害事象発現直前投与量別に有害事象発現率（発現例数／全例数 発現件数）を見ると、ルパタジン 10 mg 投与被験者では 28.3%（189/667 例 351 件）、ルパタジン 20 mg 投与被験者では 29.9%（167/558 例 310 件）に 1 件以上の有害事象が発現した。プラセボ投与被験者では 7.1%（28/396 例 33 件）に 1 件以上の有害事象が発現した。

副作用発現直前投与量別の副作用発現率は、ルパタジン 10 mg 投与被験者で 10.9%（73/667 例 83 件）、ルパタジン 20 mg 投与被験者で 11.5%（64/558 例 75 件）であり、プラセボ投与被験者では 3.8%（15/396 例 18 件）であった。

表 2.7.4.2-1　国内臨床試験における有害事象及び副作用発現率

	プラセボ (N = 396)		10 mg (N = 667)		20 mg (N = 558)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
有害事象	33	28 (7.1%)	351	189 (28.3%)	310	167 (29.9%)
副作用	18	15 (3.8%)	83	73 (10.9%)	75	64 (11.5%)

有害事象及び副作用発現直前の投与量別に集計

［5.3.5.3.1　統合解析結果　表 6.1.1 及び表 6.1.3 を改変］

発現時期別の有害事象及び副作用発現率を表 2.7.4.2-2 に示す。また、発現時期別の有害事象発現状況及び発現時期別の副作用発現状況を表 2.7.4.7-8 及び表 2.7.4.7-9 に示す。

発現時期別の有害事象発現率は、ルパタジン投与 2 週以下で 15.7%（166/1059 例 196 件）、2 週超 12 週以下で 36.5%（107/293 例 140 件）、12 週超 26 週以下で 34.7%（84/242 例 132 件）、26 週超で 51.2%（110/215 例 201 件）であった。

また、発現時期別の副作用発現率は、ルパタジン投与 2 週以下で 10.5%（111/1059 例 127 件）、2 週超 12 週以下で 7.8%（23/293 例 25 件）、12 週超 26 週以下で 0.8%（2/242 例 3 件）であり、26 週超で 0.9%（2/215 例 3 件）であった。

表 2.7.4.2-2　国内臨床試験における発現時期別の有害事象及び副作用発現率

	ルパタジン群							
	2 週以下 (N = 1059)		2 週超 12 週以下 (N = 293)		12 週超 26 週以下 (N = 242)		26 週超 (N = 215)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
有害事象	196	166 (15.7%)	140	107 (36.5%)	132	84 (34.7%)	201	110 (51.2%)
副作用	127	111 (10.5%)	25	23 (7.8%)	3	2 (0.8%)	3	2 (0.9%)

［5.3.5.3.1　統合解析結果　表 6.1.7 及び表 6.1.8 を改変］

副作用はいずれも Grade 2 以下であり、ほとんどが Grade 1 であった。副作用の発現率、報告された事象とそれらの個々の発現率、発現時期の傾向等、副作用の発現傾向に、ルパタジン 10 mg 投与被験者とルパタジン 20 mg 投与被験者では違いは見られなかった。

以上より、投与期間の増加に伴う有害事象及び副作用の発現頻度の顕著な上昇は認められなかった。

（2）　海外臨床試験

併合解析の対象とした海外臨床試験について、有害事象発現率は、ルパタジン 10 mg 群で 53.0%、ルパタジン 20 mg 群で 53.4%、プラセボ群で 50.1%であった。実薬対照群の有害事象発現率は、セチリジン 10 mg 群で 58.0%、エバスチン 10 mg 群で 51.9%、ロラタジン 10 mg 群で 52.7%、デスロラタジン 5 mg 群で 45.8%であった。最大臨床推奨用量を上回る用量を投与されたルパタジン群の用量別に見ると、40 mg 群で 54.4%、60 mg 群で 37.5%、80 mg 群で 34.2%、100 mg 群で 87.8%に有害事象が報告された。

副作用発現率は、ルパタジン 10 mg 群で 24.0%、ルパタジン 20 mg 群で 32.7%、プラセボ群で 16.9%であった。実薬対照群の副作用発現率は、セチリジン 10 mg 群で 26.9%、エバスチン 10 mg 群で 17.5%、ロラタジン 10 mg 群で 23.5%、デスロラタジン 5 mg 群で 17.8%であった。最大臨床推奨用量を上回る用量を投与されたルパタジン群の用量別に見ると、40 mg 群で 25.3%、60 mg 群で 37.5%、80 mg 群で 28.9%、100 mg 群で 69.4%に副作用が報告された。

報告された副作用は、ルパタジン 10 mg 群とルパタジン 20 mg 群を比較した場合、後者の発現率が高かったが、症例数は必ずしも多くないものの臨床推奨用量（10 mg 及び 20 mg）を上回る用量を投与されたルパタジン投与群ではその率は高くなっておらず、副作用の発現に関して用量反応性を評価することは困難であった。

報告された重篤な副作用は 6 例 6 件であり、そのうち 3 例 3 件は無症候性の臨床検査値異常であった（2.7.4.2.1.3 参照）。副作用の多くは中等度以下であった。

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

（1）　国内臨床試験

国内臨床試験について、最もよく見られた有害事象（ルパタジン群で発現率＞1%）を有害事象発現直前投与量別に表 2.7.4.2-3 に示す。

最もよく見られた有害事象は鼻咽頭炎であり、ルパタジン 10 mg 投与被験者で 8.1%（54/667 例 75 件）、ルパタジン 20 mg 投与被験者で 9.5%（53/558 例 75 件）に報告された。プラセボ投与被験者では 1.3%（5/396 例 5 件）に鼻咽頭炎が報告された。

表 2.7.4.2-3　国内臨床試験における有害事象発現直前投与量別の発現率＞1%の有害事象

	プラセボ (N = 396)		10 mg (N = 667)		20 mg (N = 558)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体	33	28 (7.1%)	351	189 (28.3%)	310	167 (29.9%)
SOC　PT						
感染症および寄生虫症						
インフルエンザ	－	－	4	4 (0.6%)	6	6 (1.1%)
鼻咽頭炎	5	5 (1.3%)	75	54 (8.1%)	75	53 (9.5%)
口腔ヘルペス	－	－	3	2 (0.3%)	6	6 (1.1%)
傷害、中毒および処置合併症						
節足動物刺傷	－	－	15	9 (1.3%)	5	4 (0.7%)
臨床検査						
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	3 (0.8%)	9	9 (1.3%)	8	8 (1.4%)
神経系障害						
頭痛	2	2 (0.5%)	10	7 (1.0%)	3	3 (0.5%)
傾眠	2[a]	2 (0.5%)	53[b]	53 (7.9%)	47	47 (8.4%)
皮膚および皮下組織障害						
接触皮膚炎	－	－	4	2 (0.3%)	8	6 (1.1%)
湿疹	－	－	11	10 (1.5%)	11	10 (1.8%)

MedDRA/J Ver.19.1

a : 導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

b : 導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

［5.3.5.3.1　統合解析結果　表 6.1.2 を改変］

また、海外臨床試験で比較的よく見られた有害事象（表 2.7.4.2-6）に関して、国内臨床試験における発現状況を有害事象発現直前投与量別に表 2.7.4.2-4 に集計した。

表 2.7.4.2-4　海外臨床試験で比較的よく見られた有害事象の国内臨床試験における発現状況

	プラセボ (N = 396) 例数(%)	10 mg (N = 667) 例数(%)	20 mg (N = 558) 例数(%)
頭痛	2 (0.5%)	7 (1.0%)	3 (0.5%)
傾眠	2[a] (0.5%)	53[b] (7.9%)	47 (8.4%)
疲労	－	－	1 (0.2%)
鼻咽頭炎	5 (1.3%)	54 (8.1%)	53 (9.5%)
咳嗽	－	3 (0.4%)	－
背部痛	－	4 (0.6%)	3 (0.5%)
無力症	－	－	－
口内乾燥	－	1 (0.1%)	－

有害事象発現直前の投与量別に集計
a : 導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた被験者を 1 例含む
b : 導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた被験者を 1 例含む

［5.3.5.3.1　統合解析結果　表 6.1.1 を改変］

国内臨床試験について、比較的よく見られた副作用（ルパタジン群で発現率＞1%）を副作用発現直前投与量別に表 2.7.4.2-5 に示す。

ルパタジン投与被験者において、発現率が 1%を超えた副作用は傾眠のみであった。傾眠について副作用発現直前投与量別に見ると、ルパタジン 10 mg 投与被験者では 7.8%（52/667 例 52 件）、ルパタジン 20 mg 投与被験者では 8.2%（46/558 例 46 件）に報告された。プラセボ投与被験者では 0.5%（2/396 例 2 件）に傾眠の副作用が報告された。

国内臨床試験で報告された副作用は全て Grade2 以下であった。

表 2.7.4.2-5　国内臨床試験における副作用発現直前投与量別の発現率＞1%の副作用

	プラセボ (N = 396)		10 mg (N = 667)		20 mg (N = 558)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体	18	15 (3.8%)	83	73 (10.9%)	75	64 (11.5%)
SOC　　PT						
神経系障害						
傾眠	2[a]	2 (0.5%)	52[b]	52 (7.8%)	46	46 (8.2%)

MedDRA/J Ver.19.1
a : 導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む
b : 導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

［5.3.5.3.1　統合解析結果　表 6.1.4 を改変］

（2） 海外臨床試験

併合解析の対象とした海外臨床試験について、比較的よく見られた有害事象（いずれかの群で発現率＞2.5%）及びその 100 人・年当たりの発現例数を表 2.7.4.2-6 及び表 2.7.4.2-7 に投与群別に示す。また、ルパタジン各用量群及びプラセボ群において比較的よく見られた有害事象（いずれかの群で発現率＞1%）については、表 2.7.4.7-10 に示す。

ルパタジン群において、最もよく見られた有害事象は頭痛であった。傾眠の発現率は、ルパタジン 10 mg 群と実薬対照群で同様であったが、ルパタジン 20 mg 群は実薬対照群と比較して高かった。また、疲労の発現率についてはルパタジン 10 mg 群及びルパタジン 20 mg 群のいずれにおいても実薬対照群と比較して高かった。比較的よく見られたその他の有害事象の発現率についてはルパタジン群及び実薬対照群で同様であった。

100 人・年当たりの有害事象発現例数は、実薬対照群と比較してルパタジン 10 mg 群で全体的に少なかった。ルパタジン 20 mg 群は、ルパタジン 10 mg 群と比較して発現例数が多くなる傾向が見られ、実薬対照群と比較すると特に傾眠（330.1 例）及び疲労（184.6 例）が多く報告された。

表 2.7.4.2-6　海外臨床試験におけるルパタジン群、プラセボ群及び実薬対照群で比較的よく見られた有害事象

	プラセボ群 (N = 1447) 例数(%)	ルパタジン 10 mg 群 (N = 2141) 例数(%)	ルパタジン 20 mg 群 (N = 1104) 例数(%)	セチリジン 10 mg 群 (N = 379) 例数(%)	エバスチン 10 mg 群 (N = 160) 例数(%)	ロラタジン 10 mg 群 (N = 298) 例数(%)	デスロラタジン 5 mg 群 (N = 118) 例数(%)
頭痛	314 (21.70%)	472 (22.05%)	193 (17.48%)	110 (29.02%)	45 (28.13%)	69 (23.15%)	31 (26.27%)
傾眠	67 (4.63%)	250 (11.68%)	186 (16.85%)	50 (13.19%)	20 (12.50%)	19 (6.38%)	9 (7.63%)
疲労	47 (3.25%)	110 (5.14%)	104 (9.42%)	9 (2.37%)	4 (2.50%)	10 (3.56%)	2 (1.69%)
鼻咽頭炎	66 (4.56%)	99 (4.62%)	22 (1.99%)	20 (5.28%)	3 (1.88%)	1 (0.34%)	1 (0.85%)
咳嗽	41 (2.83%)	64 (2.99%)	30 (2.72%)	7 (1.85%)	8 (5.00%)	15 (5.03%)	1 (0.85%)
背部痛	37 (2.56%)	60 (2.80%)	31 (2.81%)	9 (2.37%)	7 (4.38%)	12 (4.03%)	2 (1.69%)
無力症	12 (0.83%)	46 (2.15%)	34 (3.08%)	10 (2.64%)	2 (1.25%)	7 (2.35%)	2 (1.69%)
口内乾燥	8 (0.55%)	34 (1.59%)	21 (1.90%)	13 (3.43%)	2 (1.25%)	6 (2.01%)	－

表 2.7.4.2-7　海外臨床試験におけるルパタジン群、プラセボ群及び実薬対照群で比較的よく見られた有害事象の 100 人・年当たりの発現例数

	プラセボ群 (N = 1447) 例数	ルパタジン 10 mg 群 (N = 2141) 例数	ルパタジン 20 mg 群 (N = 1104) 例数	セチリジン 10 mg 群 (N = 379) 例数	エバスチン 10 mg 群 (N = 160) 例数	ロラタジン 10 mg 群 (N = 298) 例数	デスロラタジン 5 mg 群 (N = 118) 例数
頭痛	282.41	123.77	342.51	225.93	512.48	460.00	356.15
傾眠	60.26	65.56	330.09	102.70	227.77	126.67	103.40
疲労	42.27	28.84	184.57	18.49	45.55	66.67	22.98
鼻咽頭炎	59.36	25.96	39.04	41.08	34.17	6.67	11.49
咳嗽	36.88	16.78	53.24	14.38	91.11	100.00	11.49
背部痛	33.28	15.73	55.02	18.49	79.72	80.00	22.98
無力症	10.79	12.06	60.34	20.54	22.78	46.67	22.98
口内乾燥	7.20	8.92	37.27	26.70	22.78	40.00	－

上述の比較的よく見られた有害事象の各投与群における副作用発現状況及びその 100 人・年当たりの発現例数を表 2.7.4.2-8 及び表 2.7.4.2-9 に示す。また、ルパタジン各用量群及びプラセボ群において比較的よく見られた（いずれかの群で発現率＞1%）副作用を表 2.7.4.7-12 に示す。

実薬対照群と比較して、ルパタジン群で最もよく見られた副作用は傾眠及び疲労であった。傾眠の副作用発現率は、ルパタジン 10 mg 群と実薬対照群で同様であったが、ルパタジン 20 mg 群は実薬対照群と比較して高かった。また、疲労の副作用発現率についてもルパタジン 10 mg 群と実薬対照群で同様であったが、ルパタジン 20 mg 群は実薬対照群と比較して高かった。比較的よく見られたその他の副作用の発現率についてはルパタジン群及び実薬対照群で同様であった。

100 人・年当たりの副作用発現例数は、実薬対照群と比較してルパタジン 10 mg 群で全体的に少なかった。ルパタジン 20 mg 群は、ルパタジン 10 mg 群と比較して発現例数が多くなる傾向が見られ、実薬対照群と比較すると特に傾眠（314.1 例）及び疲労（150.9 例）が多く報告された。

表 2.7.4.2-8　海外臨床試験におけるプラセボ及び実薬対照と比較した、
比較的よく見られた副作用

	プラセボ群 (N = 1447) 例数(%)	ルパタジン 10 mg 群 (N = 2141) 例数(%)	ルパタジン 20 mg 群 (N = 1104) 例数(%)	セチリジン 10 mg 群 (N = 379) 例数(%)	エバスチン 10 mg 群 (N = 160) 例数(%)	ロラタジン 10 mg 群 (N = 298) 例数(%)	デスロラタジン 5 mg 群 (N = 118) 例数(%)
頭痛	80 (5.53%)	139 (6.49%)	90 (8.15%)	40 (10.55%)	11 (6.88%)	27 (9.06%)	7 (5.93%)
傾眠	42 (2.90%)	204 (9.53%)	177 (16.03%)	42 (11.08%)	13 (8.13%)	17 (5.70%)	8 (6.78%)
疲労	30 (2.07%)	65 (3.04%)	85 (7.70%)	3 (0.79%)	2 (1.25%)	6 (2.01%)	－
鼻咽頭炎	－	1 (0.05%)	－	－	－	－	－
咳嗽	－	6 (0.28%)	4 (0.36%)	－	1 (0.63%)	7 (2.35%)	－
背部痛	8 (0.55%)	8 (0.37%)	8 (0.72%)	－	2 (1.25%)	5 (1.68%)	－
無力症	4 (0.28%)	33 (1.54%)	27 (2.45%)	7 (1.85%)	2 (1.25%)	5 (1.68%)	2 (1.69%)
口内乾燥	5 (0.35%)	26 (1.21%)	18 (1.63%)	12 (3.17%)	2 (1.25%)	5 (1.68%)	－

表 2.7.4.2-9　海外臨床試験におけるプラセボ及び実薬対照と比較した、
比較的よく見られた副作用の 100 人・年当たりの発現例数

	プラセボ群 (N = 1447) 例数	ルパタジン 10 mg 群 (N = 2141) 例数	ルパタジン 20 mg 群 (N = 1104) 例数	セチリジン 10 mg 群 (N = 379) 例数	エバスチン 10 mg 群 (N = 160) 例数	ロラタジン 10 mg 群 (N = 298) 例数	デスロラタジン 5 mg 群 (N = 118) 例数
頭痛	71.95	36.45	159.72	82.16	125.27	180.00	80.42
傾眠	37.77	53.49	314.12	86.26	148.05	113.33	80.42
疲労	26.98	17.04	150.85	6.16	22.78	40.00	－
鼻咽頭炎	－	0.26	－	－	－	－	－
咳嗽	－	1.57	7.10	－	11.39	46.67	－
背部痛	7.20	2.10	14.20	－	22.78	33.33	－
無力症	3.60	8.65	47.92	14.38	22.78	33.33	22.98
口内乾燥	4.50	6.82	31.94	24.65	22.78	33.33	－

(3)　まとめ

国内臨床試験において最もよく見られた有害事象は鼻咽頭炎であり、海外臨床試験においては頭痛、次いで傾眠であった。頭痛は海外臨床試験と国内臨床試験で発現率に差が認められたが、海外臨床試験における頭痛の発現率は、プラセボ群とルパタジン群で同様であった。

国内臨床試験における有害事象発現状況を海外臨床試験結果と比較すると、全体的に有害事象の発現頻度は低かったが、報告事象に大きな違いは認められなかった。

国内臨床試験において、比較的よく見られた副作用は傾眠のみであった。海外臨床試験では、傾眠の他に頭痛、疲労、無力症、口内乾燥が比較的よく見られたが、国内臨床試験においてこれらはほとんど報告されなかった。傾眠については、国内臨床試験及び海外臨床試験において、ルパタジン 10 mg 群よりルパタジン 20 mg 群において発現率が高い傾向が認められた。

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

全般的に国内臨床試験及び海外臨床試験における安全性プロファイルは類似しており、海外併合解析結果と比較して新たなリスクは見出されなかった。

2.7.4.2.1.2　死亡

ルパタジンの臨床試験において死亡例は報告されていない。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

（1）　国内臨床試験

国内臨床試験において、重篤な有害事象として肛門膿瘍が 1 例 1 件、有害事象の治療に用いられた薬物による薬疹が 1 例 1 件報告された。

肛門膿瘍は、ルパタジン 20 mg を投与されていた被験者で報告された。家族の胃腸炎が被験者に感染し、下痢を伴う感染性胃腸炎が発現した。下痢により、合併している痔核に細菌感染し、肛門膿瘍が発現したことから他院に入院し、手術（肛門周囲膿瘍切開術・ペンローズドレーン留置・膀胱カテーテル留置）となった。他院にて再発なく治癒と判断されたことが確認され、転帰は回復と判断された。

治験責任医師は、感染性胃腸炎に伴う下痢により、合併している痔核に細菌感染したことが考えられ、治験薬との因果関係はないと判断した（2.7.6.51 : TK202-017-002）。

有害事象の治療に用いられた薬物による薬疹は、TK-041-0202 試験において、ルパタジン 20 mg を投与されていた被験者で報告された。咳症状のため、他院内科を受診し、急性気管支炎と診断され、被験者判断で治験薬の投与を中止した。内科再診時に症状改善が見られず、セフトリアキソン点滴が実施されたが、点滴中に全身に薬疹が出現し、加療目的で他院に入院した。入院後、ステロイド内服を開始し、急性気管支炎に対してはホスホマイシン静注が投与された。他院退院の連絡を受けて、これをもって回復と判断された。

治験責任医師は、抗生剤（セフトリアキソン）の点滴が原因であり、治験薬との因果関係は否定できると判断した（2.7.6.51 : TK202-011-009）。

国内臨床試験において、重篤な副作用は報告されなかった。

（2）　海外臨床試験

海外臨床試験において、重篤な有害事象はルパタジン投与群の 21 例に 24 件報告された。重篤な副作用症例以外の叙述を、投与群別に以下に記述する。

ルパタジン 5 mg 群：

[redacted] 年 6 月 18 日から #同 年 6 月 19 日、ルパタジン 5 mg の 1 日 1 回投与を受けていた患者に、潰瘍性角膜炎が報告された #同 年 6 月 19 日、患者はいらつき及び眼部腫脹の症状を発現した。症状が悪化したため、患者は救急外来を受診し、治験薬の投与は中止となった。患者の左眼に角膜潰瘍形成が認められたが、おそらく眼をこすり過ぎたことによるものと考えられた。患者は一晩入院した。患者の眼から髪の毛が取り除かれ、その後すぐに回復した。患者は美容師であった。

本重篤な有害事象は角膜表面に異物が付着したことによる偶発的な事象であり、ルパタジンとの関連はないと判断された（5.3.5.1.3ar : pat408）。

ルパタジン 10 mg 群：

[redacted] 年 8 月 27 日から #同 年 9 月 23 日、ルパタジン 10 mg の 1 日 1 回投与を受けていた患者に、ALT 増加が報告された #同 年 10 月 5 日、ALT のわずかな上昇が認められた（ALT：54 UI/L）。ベースライン時は ALT：20 UI/L（基準値：4～50 UI/L）であった。 #同 年 10 月 12 日、ALT は基準値内に戻った（ALT：34 UI/L）。本重篤な有害事象とルパタジンとの因果関係は不明と判断された（5.3.5.1.16ar : pat328）。

[redacted] 年 1 月 27 日からルパタジン 10 mg の 1 日 1 回投与を受けていた患者に、乳房新生物が報告された。 #同 年 6 月 20 日、患者は乳房新生物を発現し、入院となった。本重篤な有害事象とルパタジンとの因果関係はないと判断された（5.3.5.4.2 : pat47）。

[redacted] 年 2 月 11 日から #同 年 7 月 14 日、ルパタジン 10 mg の 1 日 1 回投与を受けていた患者に、胸部損傷が報告された。 #同 年 4 月 6 日、患者は肋骨を損傷した。 #同 年 5 月 6 日、患者は完全に回復した。本重篤な有害事象とルパタジンとの因果関係はないと判断された（5.3.5.4.2 : pat203）。

[redacted] 年 3 月 3 日からルパタジン 10 mg の 1 日 1 回投与を受けていた患者に、靭帯捻挫が報告された。 #同 年 3 月 5 日、患者は靭帯を捻挫した。 #同 年 3 月 22 日、患者は完全に回復した。本重篤な有害事象とルパタジンとの因果関係はないと判断された（5.3.5.4.2 : pat204）。

[redacted] 年 12 月 24 日から #翌 年 7 月 24 日、ルパタジン 10 mg の 1 日 1 回投与を受けていた患者に、骨嚢腫が報告された。 #翌 年 7 月 14 日、患者は骨嚢腫を発現した。 #翌 年 7 月 15 日、患者は完全に回復した。本重篤な有害事象とルパタジンとの因果関係はないと判断された（5.3.5.4.2 : pat316）。

[redacted] 年 1 月 24 日からルパタジン 10 mg の 1 日 1 回投与を受けていた患者に、慢性気管支炎が報告された。 #同 年 3 月 6 日、患者は閉塞性慢性気管支炎を発現し、入院となった。 #同 年 3 月 17 日、患者は完全に回復した。本重篤な有害事象とルパタジンとの因果関係はないと判断された（5.3.5.4.2 : pat332）。

[redacted] 年 10 月 4 日から #翌 年 1 月 19 日、ルパタジン 10 mg の 1 日 1 回投与を受けていた患者に、捻除が報告された。 #翌 年 1 月 28 日、患者は皮膚黒色腫のため捻除を受けた。患者は治療により後遺症は残ったが回復した。ルパタジンの投与は中止されたが、本重篤な有害事象とルパタジンとの因果関係はないと判断された（5.3.5.2.3 : pat34）。

ルパタジン 20 mg 群：

[redacted]年 9 月 29 日から #同 年 10 月 27 日、ルパタジン 20 mg の 1 日 1 回投与を受けていた患者に、AST 及び ALT 増加が報告された。 #同 年 10 月 29 日、AST 及び ALT の軽度増加が認められた（AST : 53 UI/L、ALT : 50 UI/L）。AST 及び ALT の基準値はいずれも 5～40 UI/L であった。 #同 年 11 月 5 日、AST は 68 UI/L 及び ALT は 82 UI/L まで上昇した。 #同 年 12 月 7 日の経過観察終了時、AST は 44 UI/L まで下がり、ALT は 39 UI/L で基準値内であった。本重篤な有害事象とルパタジンとの因果関係は不明と判断された（5.3.5.1.16ar : pat48）。

[redacted] 年 3 月 20 日から #同 年 4 月 16 日、ルパタジン 20 mg の 1 日 1 回投与を受けていた患者に、一過性の AST 増加が報告された。 #同 年 4 月 28 日、AST の軽度増加（49 UI/L－基準値：5～40 UI/L）が認められた。ベースライン時の AST は 19 UI/L であった。 #同 年 5 月 5 日、AST は基準値内に戻った（18 UI/L）。本重篤な有害事象とルパタジンとの因果関係は不明と判断された（5.3.5.1.16ar : pat200）。

[redacted] 年 3 月 2 日から #同 年 3 月 29 日、ルパタジン 20 mg の 1 日 1 回投与を受けていた患者に、一過性の中等度 ALT 増加が報告された。 #同 年 4 月 16 日、ALT が 53 UI/L に増加した。ベースライン時の AST は 38 UI/L であった。 #同 年 4 月 30 日、ALT は基準値内に戻った（34 UI/L）。本重篤な有害事象とルパタジンとの因果関係は不明と判断された（5.3.5.1.16ar : pat297）。

[redacted] 年 10 月 13 日から #同 年 11 月 10 日、ルパタジン 20 mg の 1 日 1 回投与を受けていた患者に、妊娠、合併症を伴わない流産、腹痛、不正子宮出血が報告された。ベースライン時の妊娠検査は陰性であった。患者は無月経となったが、これを軽視していた。 #同 年 11 月 10 日、3 回目の来院直後に腹痛及び不正子宮出血により入院となった。妊娠していると診断され、絨毛性性腺刺激ホルモン-β は陽性であった。 #同 年 11 月 11 日、患者は流産した。同日、絨毛性性腺刺激ホルモン-β は陰性であった。本重篤な有害事象は後遺症なく回復し、ルパタジンとの因果関係はないと判断された（5.3.5.1.16ar : pat454）。

[redacted] 年 10 月 22 日から #同 年 11 月 19 日、ルパタジン 20 mg の 1 日 1 回投与を受けていた患者に、軽度 ALT 増加が報告された。 #同 年 11 月 30 日、ALT がわずかに増加した（42 UI/L－基準値：5～40 UI/L）。ベースライン時の ALT は 39 UI/L であった。本重篤な有害事象とルパタジンとの因果関係はないと判断された（5.3.5.1.16ar : pat458）。

[redacted] 年 2 月 2 日から #同 年 3 月 18 日、ルパタジン 20 mg の 1 日 1 回投与を受けていた患者に、動脈性高血圧の悪化が報告された。患者は #6年前 から動脈性高血圧を有しており、#3年前 から降圧剤投与を受けていた。 #同 年 3 月 13 日、非常に激しい頭痛が発現したが、患者はこの頭痛を血圧の上昇が原因であると考え、常用していた降圧剤の一部を追加で服用した。おそらくこの追加服用によって意識を消失し、脳卒中の疑いで神経科に入院となった（血圧 150/110 mmHg）。CT スキャンを実施したが、意義のある病理所見は認められなかった。 #同 年 3 月 14 日、血圧及

び状態が安定したため退院となった。治験薬投与は中止されなかった。本重篤な有害事象とルパタジンとの因果関係はないと判断された（5.3.5.1.3u-sp : pat41003）。

[redacted] 年 2 月 16 日から #同 年 3 月 15 日、ルパタジン 20 mg の 1 日 1 回投与を受けていた患者に、不正子宮出血が報告された。 #同 年 2 月 17 日、患者は不正子宮出血を発現した。前回の加長過多不規則月経は、 #同 年 2 月 4 日から始まり、 #同 年 2 月 11 日に回復したと患者は報告した。患者は止血及び診断を目的とした子宮掻爬及び生検を実施するため入院となった。その後の掻爬で経過は順調であり、発熱はなく、不正子宮出血も減少し、腹痛もわずか又は消失した。 #同年 2 月 18 日、子宮掻爬の実施を勧められると共に退院となり、家庭医のもとで治療となった。本重篤な有害事象は後遺症なく回復し、ルパタジンとの因果関係はないと判断された（5.3.5.1.3u-sp : pat56006）。

海外臨床試験において、ルパタジン投与群の 6 例に 6 件の重篤な副作用が報告された。6 件の内訳は、アミノトランスフェラーゼ増加が 3 件（ALT 増加、AST 増加、トランスアミナーゼ上昇が各 1 件）、血中 CPK 増加が 3 件であった。

アミノトランスフェラーゼ増加を発現した 3 例の叙述を以下に示す。

1 例目の ALT 増加は、ルパタジン 20 mg の 1 日 1 回投与を 14 日間受けた患者で報告された。2W 来院時の臨床検査値は AST が 88 U/L、ALT が 29 U/L（基準値：5～40 U/L）であったが、試験終了 5 日後の AST は 625 U/L、ALT は 208 U/L であった。これらのアミノトランスフェラーゼ値は試験終了 20 日後に基準値内に戻った。なお、AST 増加は非重篤と判断された（5.3.5.1.6ar : pat214）。

2 例目の AST 増加は、ルパタジン 20 mg の 1 日 1 回投与を 6 日間受けた患者で報告された。ルパタジン投与中止から 2 箇月後に AST が 122 U/L（基準値：5～40 U/L）まで上昇した。しかし、この変化は一過性であり、その 1 箇月後に基準値内に戻った（5.3.5.1.16ar : pat097）。

3 例目のトランスアミナーゼ上昇は、ルパタジン 20 mg の 1 日 1 回投与を 28 日間受けた患者で報告された。ルパタジン投与中止から 11 日後に ALT が 69 U/L、AST が 45 U/L（いずれも基準値：5～40 U/L）まで上昇したが、その 5 週間後に基準値内に戻った（5.3.5.1.16ar : pat475）。

なお、このうち 2 例は UR/FC[redacted]/III-03 試験の患者であり、本試験ではフランスの生物医学研究における人の保護のための諮問委員会（CCPPRB：Comite Consultatif de Protection des Personnes pour la Recherche Biomedicale）の要求により、治験薬投与中止後の異常な肝酵素上昇についても重篤な有害事象として報告するよう治験実施計画書に規定されていた。

無症候性の血中 CPK 増加を発現した 3 例の叙述を以下に示す。

1 例目は、CU と診断された 2[redacted] 歳の女性患者であり、ルパタジン 5 mg の 1 日 1 回投与を 28 日間受けた。ベースライン時の CPK 値は基準値内であったが、最終来院時の CPK 値は 2893 U/L であった（基準値：24～167 U/L）。なお、本被験者は週 2 回運動をしていた。治験薬投与終了 8 日後、CPK 値は基準値内に戻った（5.3.5.1.2u-sp : pat464）。

2 例目は、PAR と診断された 1[redacted] 歳の男性患者であり、ルパタジン 10 mg の 1 日 1 回投与を 11.5 箇月間受けた。最終投与日の CPK 値は 29460 U/L（基準値：24～195 U/L）であった。カリウム、尿素及びクレアチニン値は正常であった。本被験者はジムで定期的に運動していた。ベースライン時の CPK 値も 2099 U/L と高く、試験期間を通して CPK 値が基準値内におさまることはなかった。治験薬投与終了 40 日後の CPK 値は 412 U/L であった。基礎疾患としてのミオパチーを疑い、神経科に診察を依頼した。筋電図検査の結果は正常であった。その後、被験者は来院せず、追跡不能となった（5.3.5.4.2 : pat087）。

3 例目は、ルパタジンの最大耐量を決定するための試験に参加した 3[redacted] 歳の健康な男性であった。スクリーニング時（[redacted] 年 10 月 6 日）の CPK 値は 222 U/L（基準値上限：＜174 U/L）、ベースライン時（ #同 年 10 月 19 日）の CPK 値は 183 U/L であった。被験者は #同 年 10 月 20 日から #同 年 10 月 25 日までルパタジン 60 mg の 1 日 1 回投与を 6 日間受けた。 #同 年 10 月 29 日、CPK 値が 11411 U/L まで上昇した。一方、クレアチニン値及びカリウム値は正常であった。なお、被験者は採血日前の数日間に激しい運動（水泳）を行っていた。その後、CPK 値は #同 年 11 月 3 日に 2900 U/L、 #同 年 11 月 8 日に 273 U/L に低下した。被験者のアルコール摂取量は 1 日あたり 6.4 g であった。 #同 年 11 月 17 日の CPK 値は 189 U/L であった（5.3.5.4.3 : pat001）。

表 2.7.4.2-10 に、ルパタジン投与後に発現した重篤な副作用の要約を示す。

表 2.7.4.2-10　海外臨床試験におけるルパタジン投与後に報告された重篤な副作用の要約

試験番号	用量（mg）	被験者番号	性別／年齢	ルパタジン初回投与日	事象名	発現日	回復日	重症度	因果関係	AE による投与中止	転帰
UR/FC[redacted]/III-03	20	214	男/2[redacted]	[redacted]/6/3	ALT 増加	#同/6/17	#同/7/7	中等度	治験責任医師：関連あるかもしれない 企業：否定できない	なし	回復
UR/FC[redacted]/III-03	20	097	女/2[redacted]	[redacted]/4/3	AST 増加	#同/6/7	#同/7/2	中等度	治験責任医師：おそらく関連あり 企業：否定できない	あり[a]	回復
		475	女/2[redacted]	[redacted]/10/21	トランスアミナーゼ上昇	#同/11/29	#翌/1/7	中等度	治験責任医師：おそらく関連あり 企業：否定できない	なし	回復
IC[redacted]RUP/II-02	5	464	女/2[redacted]	[redacted]/10/13	CPK 増加	#同/11/11	#同/11/18	重度	治験責任医師：おそらく関連あり 企業：否定できない	なし	回復
IC01RUP/IV[redacted]	10	087	男/1[redacted]	[redacted]/2/14	CPK 増加	#翌/1/30	－	－	治験責任医師：関連あるかもしれない 企業：否定できない	なし	－
IC013RUP/1[redacted]	60	001	男/3[redacted]	[redacted]/10/20	CPK 増加	#同/10/29	－	軽度	治験責任医師：関連あるかもしれない 企業：否定できない	なし	－

a：他の有害事象（傾眠）により投与中止、AST 増加は投与中止後に発現

#新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

臨床検査値異常については、2.7.4.2.1.3 及び 2.7.4.3 で考察する。

また、妊娠時の使用については、2.7.4.5.4 で考察する。

（1） 国内臨床試験

国内臨床試験において、治験薬投与の中止に至った有害事象はルパタジン 10 mg 投与被験者で 11 例、ルパタジン 20 mg 投与被験者で 8 例に報告された。投与中止に至った有害事象の発現直前投与量別の内訳は、ルパタジン 10 mg 投与被験者で傾眠が 3 例、肝機能異常、過敏症、季節性アレルギー、頭痛、妊娠、月経困難症、不規則月経及び喘息が各 1 例に報告され、ルパタジン 20 mg 投与被験者では肝機能検査値上昇が 2 例、帯状疱疹、鼻咽頭炎、浮動性めまい、傾眠、喘息、薬疹、蕁麻疹が各 1 例に報告された（表 2.7.4.7-14 参照）。このうち、投与中止に至った副作用は、ルパタジン 10 mg 投与被験者で傾眠が 3 例、肝機能異常が 1 例、ルパタジン 20 mg 投与被験者では肝機能検査値上昇が 2 例、浮動性めまい及び傾眠が各 1 例に報告された。肝機能異常の 1 例は最終評価時までに処置なく軽快し、その他の事象はいずれも最終評価時までに処置なく回復した（表 2.7.4.7-15 参照）。表 2.7.4.2-11 に、ルパタジンの副作用による治験中止例の要約を示す。

表 2.7.4.2-11　国内臨床試験におけるルパタジンの副作用による中止例の要約

試験番号	被験者番号	用量 (mg)	性別	年齢	ルパタジン初回投与日	事象名（PT）	発現日	回復日	因果関係	Grade	処置
TK-041-0201	TK201-002-008	20	男	5[redacted]	[redacted]/5/19	傾眠	#同/5/19	#同/5/21	関連あり	Grade1	中止
	TK201-002-008	20	男	5[redacted]	[redacted]/5/19	浮動性めまい	#同/5/19	#同/5/20	関連あり	Grade1	中止
	TK201-031-002	10	女	4[redacted]	[redacted]/9/5	傾眠	#同/9/5	#同/9/7	関連あり	Grade1	中止
TK-041-0202	TK202-004-007	10	女	4[redacted]	[redacted]/3/15	傾眠	#同/3/15	#同/3/20	関連あり	Grade2	中止
	TK202-005-017	10	男	3[redacted]	[redacted]/4/24	肝機能異常	#同/5/21	－	関連あり	Grade1	中止
	TK202-006-001	20	男	1[redacted]	[redacted]/1/31	肝機能検査値上昇	#同/2/26	#同/5/29	関連あり	Grade1	中止
	TK202-010-001	20	男	2[redacted]	[redacted]/3/12	肝機能検査値上昇	#同/10/22	#同/12/18	関連あり	Grade2	中止
	TK202-013-004	10	女	2[redacted]	[redacted]/4/14	傾眠	#同/4/15	#同/4/30	関連あり	Grade1	中止

#新薬承認情報提供時に置き換え

（2） 海外臨床試験

併合解析の対象とした海外臨床試験では、ルパタジン 10 mg 群の 38 例、ルパタジン 20 mg 群の 26 例が有害事象により治験薬投与を中止した（表 2.7.4.7-16 参照）。このうち、投与中止に至った副作用は、ルパタジン 10 mg 群では傾眠（6 例）、疲労（1 例）、頭痛（5 件発現）（1 例）、頭痛（1 件発現）（1 例）、肝機能異常（1 例）、鼻出血（1 例）、腹痛（1 例）、抗コリン作動性症候群（1 例）、手掌紅斑（1 例）、上気道感染（1 例）、神経性過食症（1 例）、睡眠障害（1 例）、異常な夢／食欲減退／浮動性めまい／疲労（1 例）、浮動性めまい／無力症／悪心／傾眠（1 例）、無力症（2 件発現）／傾眠（2 件発現）（1 例）、悪心／口腔咽頭痛／発疹（1 例）、疲労／頭痛（1 例）、顔面浮腫／鼻汁（1 例）、無力症／傾眠（1 例）、であり、ルパタジン 20 mg 群では傾眠（2 件発現）（2 例）、傾眠（1 件発現）（7 例）、疲労（2 例）、浮動性めまい（1 例）、頭痛（1 例）、無力症（1 例）、食欲減退／無力症／浮動性めまい／悪心／嘔吐（1 例）、不器用／錯乱状態／注意力障害／傾眠（1 例）、無力症（2 件発現）／傾眠（1 例）、咽頭炎／傾眠（1 例）、傾眠／末梢性ニューロパチー（1 例）、無力症／傾眠（1 例）、注意力障害／傾眠（1 例）、複視／傾眠（1 例）、傾眠／回転性めまい（1 例）、嚥下障害／口唇腫脹（1 例）であった。いずれの投与群においてもほとんどの事象が最終評価時までに消失した。表 2.7.4.2-12 に、ルパタジンの副作用による治験中止例の要約を示す。

表 2.7.4.2-12 海外臨床試験におけるルパタジンの副作用による中止例の要約（1/7）

試験番号	用量 (mg)	被験者番号	性別	年齢	ルパタジン初回投与日	事象名 (PT)	発現日	回復日	因果関係	重症度	処置
RD 477/21212	20	20	男	2[redacted]	[redacted]/6/21	浮動性めまい	#同/6/22	#同/7/1	関連あるかもしれない	中等度	中止
	20	106	女	3[redacted]	[redacted]/7/29	咽頭炎	#同/8/1	不明	おそらく関連あり	中等度	中止
						傾眠	#同/7/30	#同/8/3	関連あり	中等度	
	10	167	男	5[redacted]	[redacted]/6/27	異常な夢	#同/7/2	#同/7/11	関連あるかもしれない	中等度	中止
						食欲減退	#同/6/29	#同/7/11	関連あるかもしれない	軽度	
						浮動性めまい	#同/7/5	#同/7/11	関連あるかもしれない	中等度	
						疲労	#同/7/2	#同/7/11	関連あるかもしれない	中等度	
	10	214	女	4[redacted]	[redacted]/7/29	疲労	#同/7/30	不明	おそらく関連あり	重度	中止
	10	234	男	2[redacted]	[redacted]/8/30	肝機能異常	#同/9/6	#同/9/19	関連あるかもしれない	中等度	中止
RD 477/21416	10	101	男	4[redacted]	[redacted]/1/27	鼻出血	#同/2/4	#同/2/4	関連あるかもしれない	重度	中止
	20	207	男	3[redacted]	[redacted]/3/4	頭痛	#同/3/7	#同/3/10	関連あるかもしれない	重度	中止
	20	218	女	6[redacted]	[redacted]/4/3	傾眠	#同/4/4	#同/4/6	関連あるかもしれない	中等度	中止
						末梢性ニューロパチー	#同/4/4	#同/4/6	関連あるかもしれない	中等度	
	20	261	男	6[redacted]	[redacted]/1/15	傾眠	#同/1/16	#同/1/17	関連あり	重度	中止
	10	284	女	1[redacted]	[redacted]/10/27	傾眠	#同/10/28	#同/10/30	関連あり	重度	中止
RD 477/22115	20	15	女	2[redacted]	[redacted]/6/4	傾眠	#同/6/6	#同/6/13	関連あり	中等度	中止
	2.5	36	男	2[redacted]	[redacted]/6/11	無力症	#同/6/16	#同/6/23	関連あるかもしれない	重度	中止
						頭痛	#同/6/16	#同/6/23	関連あるかもしれない	重度	

#新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.2-12 海外臨床試験におけるルパタジンの副作用による中止例の要約（2/7）

試験番号	用量 (mg)	被験者番号	性別	年齢	ルパタジン初回投与日	事象名 (PT)	発現日	回復日	因果関係	重症度	処置
RD 477/22115	2.5	121	男	2[redacted]	[redacted]/7/6	発疹	#同/7/15	#同/7/21	関連あるかもしれない	中等度	中止
	10	200	男	5[redacted]	[redacted]/6/24	傾眠	#同/6/25	#同/7/2	おそらく関連あり	重度	中止
	20	307	女	3[redacted]	[redacted]/6/17	傾眠	#同/6/19	#同/6/24	おそらく関連あり	重度	中止
	20	339	女	4[redacted]	[redacted]/7/15	傾眠	#同/7/16	#同/7/20	おそらく関連あり	中等度	中止
	5	408	女	3[redacted]	[redacted]/6/18	潰瘍性角膜炎	#同/6/19	#同/6/23	関連あるかもしれない	重度	中止
	20	472	女	2[redacted]	[redacted]/6/21	疲労	#同/6/22	#同/6/23	関連あり	中等度	中止
UR/FC[redacted]/IB-02	40	19	女	4[redacted]	[redacted]/5/8	鼻炎	#同/5/23	#同/5/29	おそらく関連あり	重度	中止
UR/FC[redacted]/III-01	10	207	女	4[redacted]	[redacted]/7/9	浮動性めまい	#同/7/10	#同/10/11	おそらく関連あり	重度	中止
						無力症	#同/7/10	#同/10/11	おそらく関連あり	重度	
						悪心	#同/7/10	#同/10/11	おそらく関連あり	重度	
						傾眠	#同/7/10	#同/10/11	おそらく関連あり	重度	
	10	1409	女	5[redacted]	[redacted]/5/2	頭痛	#同/5/2	#同/5/7	おそらく関連あり	中等度	中止

#新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.2-12 海外臨床試験におけるルパタジンの副作用による中止例の要約（3/7）

試験番号	用量 (mg)	被験者番号	性別	年齢	ルパタジン初回投与日	事象名 (PT)	発現日	回復日	因果関係	重症度	処置
UR/FC[redacted]/III-03	20	208	女	2[redacted]	[redacted]/5/12	無力症	#同/5/12	不明	関連あるかもしれない	中等度	中止
						傾眠	#同/5/12	不明	関連あるかもしれない	中等度	
	10	215	女	4[redacted]	[redacted]/6/26	疲労	#同/7/2	#同/7/3	おそらく関連あり	重度	中止
						頭痛	#同/7/3	#同/7/3	おそらく関連あり	中等度	
	20	301	男	3[redacted]	[redacted]/5/22	傾眠	#同/5/22	#同/5/22	関連あるかもしれない	重度	中止
						傾眠	#同/5/23	#同/5/26	関連あるかもしれない	中等度	
	20	1509	女	3[redacted]	[redacted]/3/27	食欲減退	#同/3/31	不明	関連あるかもしれない	中等度	中止
						無力症	#同/3/30	不明	関連あるかもしれない	中等度	
						浮動性めまい	#同/3/30	不明	関連あるかもしれない	中等度	
						悪心	#同/3/30	不明	関連あるかもしれない	中等度	
						嘔吐	不明	不明	関連あるかもしれない	中等度	
	20	2114	男	2[redacted]	[redacted]/4/8	傾眠	#同/4/7	#同/4/14	関連あるかもしれない	重度	中止

#新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.2-12　海外臨床試験におけるルパタジンの副作用による中止例の要約（4/7）

試験番号	用量（mg）	被験者番号	性別	年齢	ルパタジン初回投与日	事象名（PT）	発現日	回復日	因果関係	重症度	処置
UR/FC[redacted]/III-03	10	2769	女	1[redacted]	[redacted]/5/19	無力症	#同/5/19	#同/5/19	おそらく関連あり	中等度	中止
						無力症	#同/5/20	#同/5/20	おそらく関連あり	中等度	
						傾眠	#同/5/19	#同/5/20	おそらく関連あり	中等度	
						傾眠	#同/5/20	#同/5/20	おそらく関連あり	中等度	
	10	2902	女	3[redacted]	[redacted]/5/28	腹痛	#同/5/29	#同/5/29	関連あるかもしれない	軽度	中止
UR/FC[redacted]/III-04	10	703	女	2[redacted]	[redacted]/5/15	傾眠	#同/5/17	#同/5/19	おそらく関連あり	重度	中止
	20	1518	女	4[redacted]	[redacted]/5/27	傾眠	#同/5/28	#同/5/31	おそらく関連あり	中等度	中止
	20	1818	男	4[redacted]	[redacted]/6/19	無力症	#同/6/23	#同/6/26	関連あるかもしれない	軽度	中止
	20	2102	女	2[redacted]	[redacted]/7/13	注意力障害	#同/7/15	#同/7/17	おそらく関連あり	中等度	中止
						傾眠	#同/7/15	#同/7/17	おそらく関連あり	中等度	
	10	2212	男	3[redacted]	[redacted]/8/26	抗コリン作動性症候群	#同/8/27	#同/8/30	関連あり	中等度	中止
UR/FC[redacted]/III-01	20	104	女	3[redacted]	[redacted]/11/25	複視	#同/11/26	#同/11/30	関連あり	中等度	中止
						傾眠	#同/11/26	#同/11/30	関連あり	中等度	
	10	1701	女	4[redacted]	[redacted]/2/5	顔面浮腫	#同/2/9	#同/2/9	関連あり	中等度	中止
						鼻汁	#同/2/9	#同/2/9	関連あり	中等度	

#新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.2-12 海外臨床試験におけるルパタジンの副作用による中止例の要約（5/7）

試験番号	用量 (mg)	被験者番号	性別	年齢	ルパタジン初回投与日	事象名 (PT)	発現日	回復日	因果関係	重症度	処置
UR/FC[redacted]/III-02	10	1504	男	3[redacted]	[redacted]/3/25	手掌紅斑	#同/3/29	不明	おそらく関連あり	重度	中止
UR/FC[redacted]/III-03	20	97	女	2[redacted]	[redacted]/4/3	傾眠	#同/4/4	#同/4/9	おそらく関連あり	重度	中止
	10	303	男	4[redacted]	[redacted]/3/17	傾眠	#同/3/18	#同/3/21	おそらく関連あり	重度	中止
	20	375	女	3[redacted]	[redacted]/8/12	傾眠	#同/8/12	#同/8/15	おそらく関連あり	中等度	中止
						回転性めまい	#同/8/12	#同/8/15	おそらく関連あり	中等度	
	20	444	男	6[redacted]	[redacted]/9/30	傾眠	#同/10/1	#同/10/1	おそらく関連あり	重度	なし
						傾眠	#同/10/2	#同/10/2	おそらく関連あり	中等度	中止
UR/FC[redacted]/III-04	10	9	女	3[redacted]	[redacted]/12/9	悪心	#同/12/12	#同/12/13	関連あるかもしれない	中等度	中止
						口腔咽頭痛	#同/12/11	#同/12/12	関連あるかもしれない	重度	
						発疹	#同/12/12	#同/12/13	関連あるかもしれない	重度	
	20	34	男	3[redacted]	[redacted]/12/2	疲労	#同/12/4	#同/12/12	関連あり	中等度	中止
	10	185	女	2[redacted]	[redacted]/1/13	上気道感染	#同/1/20	#同/2/6	おそらく関連あり	中等度	中止
	20	275	女	4[redacted]	[redacted]/2/9	嚥下障害	#同/2/11	#同/2/16	おそらく関連あり	中等度	中止
						口唇腫脹	#同/2/12	#同/2/16	おそらく関連あり	中等度	

#新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.2-12 海外臨床試験におけるルパタジンの副作用による中止例の要約（6/7）

試験番号	用量（mg）	被験者番号	性別	年齢	ルパタジン初回投与日	事象名（PT）	発現日	回復日	因果関係	重症度	処置
UR/FC[redacted]/III-04	20	337	女	2[redacted]	[redacted]/2/19	不器用	#同/2/20	#同/2/24	関連あり	重度	中止
						錯乱状態	#同/2/23	#同/2/24	関連あり	軽度	
						注意力障害	#同/2/20	#同/2/24	関連あり	重度	
						傾眠	#同/2/20	#同/2/24	関連あり	重度	
IC02RUP/II[redacted]	5	327	女	5[redacted]	[redacted]/11/24	腹痛	#同/11/25	#同/11/27	関連あるかもしれない	軽度	中止
	20	351	女	5[redacted]	[redacted]/11/25	無力症	#同/11/25	#同/11/28	おそらく関連あり	重度	中止
						傾眠	#同/11/25	#同/11/28	おそらく関連あり	重度	
						無力症	#同/11/25	#同/11/28	おそらく関連あり	中等度	
IC05RUP/4[redacted]	10	248	女	3[redacted]	[redacted]/6/9	咳嗽	#同/6/10	#同/6/16	おそらく関連なし	中等度	なし
						頭痛	#同/6/11	#同/6/11	関連あるかもしれない	重度	なし
						頭痛	#同/6/15	#同/6/15	関連あるかもしれない	重度	なし
						頭痛	#同/6/17	#同/6/17	関連あるかもしれない	重度	なし
						頭痛	#同/6/18	#同/6/24	関連あるかもしれない	軽度	なし
						頭痛	#同/6/26	#同/7/4	関連あるかもしれない	重度	中止
	10	521	女	1[redacted]	[redacted]/7/9	無力症	#同/7/17	#同/7/24	おそらく関連あり	軽度	中止
						好酸球数増加	#同/7/6	不明	関連なし	軽度	なし
						傾眠	#同/7/17	#同/7/24	おそらく関連あり	中等度	中止
IC06RUP/3[redacted]	10	513	男	3[redacted]	[redacted]/1/25	傾眠	#同/1/26	#同/2/8	おそらく関連あり	重度	中止

#新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.2-12 海外臨床試験におけるルパタジンの副作用による中止例の要約（7/7）

試験番号	用量 (mg)	被験者番号	性別	年齢	ルパタジン初回投与日	事象名 (PT)	発現日	回復日	因果関係	重症度	処置
IC011RUP/4[redacted]	10	35	男	3[redacted]	[redacted]/1/20	傾眠	#同/12/3	#翌/5/3	おそらく関連あり	軽度	中止
	10	40	男	4[redacted]	[redacted]/11/24	神経性過食症	#同11/25	#同/12/16	おそらく関連あり	中等度	中止
	10	85	女	3[redacted]	[redacted]/3/21	睡眠障害	#同/3/21	不明	おそらく関連あり	重度	中止

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

（1） 国内臨床試験

有害事象及び副作用を器官別に分類し、表 2.7.4.7-17 及び表 2.7.4.7-18 に示す。

国内臨床試験におけるルパタジン 10 mg 投与被験者の器官別有害事象の発現率は、高い順に感染症および寄生虫症が 11.4%（76/667 例 117 件）、神経系障害が 9.6%（64/667 例 67 件）、皮膚および皮下組織障害が 3.6%（24/667 例 32 件）、臨床検査が 3.3%（22/667 例 28 件）、胃腸障害が 2.7%（18/667 例 25 件）、傷害、中毒および処置合併症が 2.4%（16/667 例 23 件）、筋骨格系および結合組織障害が 2.2%（15/667 例 18 件）、一般・全身障害および投与部位の状態が 1.8%（12/667 例 13 件）、呼吸器、胸郭および縦隔障害が 1.2%（8/667 例 8 件）であり、ルパタジン 20 mg 投与被験者の器官別有害事象の発現率は、高い順に感染症および寄生虫症が 14.0%（78/558 例 114 件）、神経系障害が 9.1%（51/558 例 53 件）、皮膚および皮下組織障害が 5.7%（32/558 例 43 件）、臨床検査が 4.8%（27/558 例 33 件）、胃腸障害が 3.0%（17/558 例 21 件）、筋骨格系および結合組織障害が 1.6%（9/558 例 10 件）、傷害、中毒および処置合併症が 1.4%（8/558 例 9 件）、一般・全身障害および投与部位の状態が 1.1%（6/558 例 6 件）であった。

また、ルパタジン 10 mg 投与被験者の器官別副作用の発現率は、高い順に神経系障害が 7.8%（52/667 例 52 件）、臨床検査が 1.6%（11/667 例 14 件）、一般・全身障害および投与部位の状態が 1.6%（11/667 例 11 件）、胃腸障害が 0.6%（4/667 例 4 件）、肝胆道系障害が 0.1%（1/667 例 1 件）、皮膚および皮下組織障害が 0.1%（1/667 例 1 件）であり、ルパタジン 20 mg 投与被験者の器官別副作用の発現率は、高い順に神経系障害が 8.4%（47/558 例 49 件）、臨床検査が 2.5%（14/558 例 18 件）、一般・全身障害および投与部位の状態が 0.5%（3/558 例 3 件）、胃腸障害が 0.4%（2/558 例 4 件）、筋骨格系および結合組織障害が 0.2%（1/558 例 1 件）であった。

重篤な副作用は報告されなかった。

心血管系関連事象に関して、心臓障害の有害事象発現率は、ルパタジン 10 mg 投与被験者で 0.1%（1/667 例 1 件）であり、ルパタジン 20 mg 投与被験者では報告されなかった。ルパタジン 10 mg 投与被験者で報告された心臓障害は心血管障害であったが、副作用ではなかった。また、心血管系に関連する臨床検査値及びバイタルサインについて、有害事象は報告されなかった。

精神・神経系関連事象に関して、神経系障害の有害事象発現率は、ルパタジン 10 mg 投与被験者で 9.6%（64/667 例 67 件）、ルパタジン 20 mg 投与被験者で 9.1%（51/558 例 53 件）であった。神経系障害の副作用発現率は、上述の通り、ルパタジン 10 mg 及び 20 mg 投与被験者のいずれにおいても最も高かった。神経系障害のうち、最も多く報告されたのは傾眠であった（2.7.4.2.1.1 参照）。一方、精神障害は報告されなかった。なお、精神・神経系関連事象については 2.7.4.5.8 においても考察する。

肝胆道系障害の有害事象発現率は、ルパタジン 10 mg 投与被験者で 0.3%（2/667 例 2 件）であり、ルパタジン 20 mg 投与被験者では報告されなかった。ルパタジン 10 mg 投与被験者で報告された肝胆道系障害は肝機能異常及び薬物性肝障害であり、肝機能異常は副作用として報告され、重症度は Grade1 であった。また、肝胆道系障害に関連する臨床検査値異常として、ALT 増加、AST 増加等が有害事象として報告された。これらの臨床検査値異常については 2.7.4.3 において考察する。

腎および尿路障害の有害事象発現率は、ルパタジン 10 mg 投与被験者で 0.1%（1/667 例 1 件）、ルパタジン 20 mg 投与被験者で 0.2%（1/558 例 1 件）であった。ルパタジン 10 mg 投与被験者で報告された腎および尿路障害は水腎症、ルパタジン 20 mg 投与被験者で報告された腎および尿路障害は頻尿であったが、いずれも副作用ではなかった。また、腎機能障害に関連する臨床検査値異常として、尿中蛋白陽性がルパタジン 10 mg 投与被験者で 0.4%（3/667 例 3 件）、ルパタジン 20 mg 投与被験者で 0.7%（4/558 例 4 件）に、血中尿素増加がルパタジン 10 mg 投与被験者で 0.1%（1/667 例 1 件）に有害事象として報告された。尿中蛋白陽性については、ルパタジン 10 mg 投与被験者の 0.3%（2/667 例 2 件）及びルパタジン 20 mg 投与被験者の 0.4%（2/558 例 2 件）に副作用として報告され、血中尿素増加についてもルパタジン 10 mg 投与被験者の 0.1%（1/667 例 1 件）に副作用として報告されたが、いずれも Grade1 であった。

（2） 海外臨床試験

有害事象及び副作用を器官別に分類し、表 2.7.4.7-19 及び表 2.7.4.7-21 に示す。また、それぞれの 100 人・年当たりの発現例数を表 2.7.4.7-20 及び表 2.7.4.7-22 に示す。

併合解析の対象とした海外臨床試験におけるルパタジン 10 mg 群の器官別有害事象の発現率は、高い順に神経系障害が 31.4%（673/2141 例）、呼吸器、胸郭および縦隔障害が 13.1%（281/2141 例）、胃腸障害が 11.9%（254/2141 例）、一般・全身障害および投与部位の状態が 10.8%（231/2141 例）、感染症および寄生虫症が 10.0%（215/2141 例）、筋骨格系および結合組織障害が 6.4%（136/2141 例）であり、ルパタジン 20 mg 群の器官別有害事象の発現率は、高い順に神経系障害が 31.6%（349/1104 例）、一般・全身障害および投与部位の状態が 13.1%（145/1104 例）、呼吸器、胸郭および縦隔障害が 9.9%（109/1104 例）、胃腸障害が 9.9%（109/1104 例）、感染症および寄生虫症が 5.5%（61/1104 例）、筋骨格系および結合組織障害が 5.1%（56/1104 例）であった。

また、ルパタジン 10 mg 群の器官別副作用の発現率は、高い順に神経系障害が 15.9%（341/2141 例）、一般・全身障害および投与部位の状態が 5.4%（115/2141 例）、胃腸障害が 4.5%（97/2141 例）、呼吸器、胸郭および縦隔障害が 1.6%（35/2141 例）、臨床検査が 1.4%（30/2141 例）であり、ルパタジン 20 mg 群の器官別副作用の発現率は、高い順に神経系障害が 22.7%（251/1104 例）、一般・全身障害および投与部位の状態が 10.0%（110/1104 例）、胃腸障害が 4.6%（51/1104 例）、呼吸器、胸郭および縦隔障害が 2.3%（25/1104 例）、臨床検査が 1.3%（14/1104 例）、筋骨格系および結合組織障害が 1.3%（14/1104 例）、精神障害が 1.2%（13/1104 例）であった。

器官別有害事象及び副作用を 100 人・年当たりの発現例数で見ると、ルパタジン 20 mg 群の発現例数はルパタジン 10 mg 群よりも増加する傾向が認められた。

重篤な副作用は、臨床検査（SOC）のアミノトランスフェラーゼ増加及び血中 CPK 増加であった。

心血管系関連事象に関して、心臓障害の有害事象発現率は、ルパタジン 10 mg 群で 0.5%（11/2141 例）、ルパタジン 20 mg 群で 0.3%（3/1104 例）であった。2 例以上で報告された心臓障害を PT 別に見ると、ルパタジン 10 mg 群で頻脈（3 例）、動悸（2 例）であり、ルパタジン 20 mg 群では房室ブロック（2 例）であった。また、心臓障害の副作用発現率は、ルパタジン 10 mg 群で 0.1%（3/2141 例）、ルパタジン 20 mg 群で 0.2%（2/1104 例）であり、PT 別に見ると、ルパタジン 10 mg 群で不

整脈、動悸、頻脈が各 1 例、ルパタジン 20 mg 群で房室ブロック、頻脈が各 1 例に報告された。心血管系に関連する臨床検査値異常として、心電図 QT 延長がルパタジン 10 mg 群で 0.2%（4/2141 例）、心電図 PR 短縮及び心電図 QRS 群延長がルパタジン 10 mg 群で 0.1%（1/2141 例）、心電図異常がルパタジン 20 mg 群で 0.1%（1/1104 例）に有害事象として報告された。これらのうち、心電図 QT 延長及び心電図 QRS 群延長は、全て副作用として報告された。バイタルサインに関しては、意識消失がルパタジン 10 mg 群で 0.1%（1/2141 例）に有害事象として報告されたが、副作用ではなかった。なお、臨床検査値異常及びバイタルサインについてはそれぞれ 2.7.4.3 及び 2.7.4.4 においても考察する。

精神・神経系関連事象に関して、神経系障害の有害事象及び副作用発現率は、上述の通り、ルパタジン 10 mg 及び 20 mg 群のいずれにおいても最も高かった。神経系障害のうち、最も多く報告されたのは頭痛であり、次いで傾眠であった（2.7.4.2.1.1 参照）。一方、精神障害の有害事象発現率は、ルパタジン 10 mg 群で 2.5%（53/2141 例）、ルパタジン 20 mg 群で 1.7%（19/1104 例）であった。比較的よく見られた精神障害は、ルパタジン 10 mg 群の不安（14 例）及び不眠症（11 例）であった。また、精神障害の副作用発現率は、ルパタジン 10 mg 群で 0.9%（19/2141 例）、ルパタジン 20 mg 群で 1.2%（13/1104 例）であった。比較的よく見られた副作用はルパタジン 10 mg 群の易刺激性（5 例）であった。なお、精神・神経系関連事象については 2.7.4.5.8 においても考察する。

肝胆道系障害の有害事象発現率は、ルパタジン 10 mg 群で 0.1%（2/2141 例）、ルパタジン 20 mg 群で 0.3%（3/1104 例）であった。2 例以上で報告された肝胆道系障害は、ルパタジン 20 mg 群の肝機能異常（3 例）のみであった。また、肝胆道系障害の副作用発現率は、ルパタジン 20 mg 群で 0.1%（1/1104 例）であり、ルパタジン 10 mg 群では報告されなかった。ルパタジン 20 mg 群の 1 例に報告された副作用は肝機能異常であった。また、肝胆道系障害に関連する臨床検査値異常として、ALT 増加、AST 増加等が有害事象として報告された。これらの臨床検査値異常については 2.7.4.3 において考察する。

腎および尿路障害の有害事象発現率は、ルパタジン 10 mg 群で 0.2%（5/2141 例）、ルパタジン 20 mg 群で 0.4%（4/1104 例）であった。2 例以上で報告された腎および尿路障害は、ルパタジン 10 mg 群の膀胱炎（3 例）のみであった。また、腎および尿路障害の副作用発現率は、ルパタジン 20 mg 群で 0.1%（1/1104 例）であり、ルパタジン 10 mg 群では報告されなかった。ルパタジン 20 mg 群の 1 例に報告された副作用は腎機能障害であった。また、腎機能障害に関連する臨床検査値異常として、血中クレアチニン増加がルパタジン 20 mg 群で 0.1%（1/1104 例）に報告されたが、副作用ではなかった。

（3） まとめ

ルパタジンの有害事象及び副作用を器官別に分類した結果、国内臨床試験においては有害事象として感染症および寄生虫症の頻度が最も高かったものの、国内臨床試験及び海外臨床試験ともに、10 mg 及び 20 mg のいずれの用量においても神経系障害の頻度が高く、国内臨床試験及び海外臨床試験の器官別有害事象の発現プロファイルは、おおむね類似していた。

また、国内臨床試験及び海外臨床試験のいずれにおいても心臓障害、肝胆道系障害及び腎および尿路障害の発現率は低く、その重篤度も高くないことから本剤に係る心血管系、肝機能及び腎機能関連事象の発現等のリスクは低いと考えられる。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象に関する記述は、2.7.4.2.1.3 及び 2.7.4.2.1.4 を参照のこと。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

（1）　国内臨床試験

国内臨床試験において、有害事象として報告された臨床検査値異常はルパタジン 10 mg 投与被験者の 3.3%（22/667 例 28 件）、ルパタジン 20 mg 投与被験者の 4.8%（27/558 例 33 件）に報告された。また、副作用として報告された臨床検査値異常はルパタジン 10 mg 投与被験者の 1.6%（11/667 例 14 件）、ルパタジン 20 mg 投与被験者の 2.5%（14/558 例 18 件）に報告された。重篤な有害事象として報告された臨床検査値異常はなかった。

有害事象として報告された臨床検査値異常のうち、血中 CPK 増加がルパタジン 10 mg 及びルパタジン 20 mg のいずれの用量においても最も多く報告され、発現率はプラセボ投与被験者の 0.8%（3/396 例 3 件）に対してルパタジン 10 mg 投与被験者で 1.3%（9/667 例 9 件）、ルパタジン 20 mg 投与被験者で 1.4%（8/558 例 8 件）であった。また、血中 CPK 増加の副作用発現率はプラセボ投与被験者の 0.3%（1/396 例 1 件）に対してルパタジン 10 mg 投与被験者で 0.3%（2/667 例 2 件）であり、ルパタジン 20 mg 投与被験者では報告されなかった。

有害事象として報告された肝機能検査異常の発現率を表 2.7.4.3-1 に示す。

肝機能検査異常の有害事象発現率は、ルパタジン 10 mg、ルパタジン 20 mg 及びプラセボ投与被験者でおおむね同じであった。また、肝機能検査異常の副作用発現率についても同様であり、全体的に肝機能検査異常の発現率は低かった。

表 2.7.4.3-1　国内臨床試験におけるルパタジン及びプラセボで
有害事象として報告された肝機能検査異常

	プラセボ (N = 396) 例数(%)	10 mg (N = 667) 例数(%)	20 mg (N = 558) 例数(%)
ALT 増加	2 (0.5%)	2 (0.3%)	4 (0.7%)
AST 増加	1 (0.3%)	2 (0.3%)	5 (0.9%)
尿中ウロビリノーゲン増加	－	1 (0.1%)	2 (0.4%)
γGTP 増加	1 (0.3%)	1 (0.1%)	－
肝機能検査値上昇	－	1 (0.1%)	2 (0.4%)
血中 ALP 増加	－	－	1 (0.2%)

有害事象発現直前の投与量別に集計

［5.3.5.3.1　統合解析結果　表 6.1.1 を改変］

（2） 海外臨床試験

併合解析の対象とした海外臨床試験において、有害事象として報告された臨床検査値異常はルパタジン 10 mg 群の 2.8%（59/2141 例）、ルパタジン 20 mg 群の 2.9%（32/1104 例）に報告された。また、副作用として報告された臨床検査値異常はルパタジン 10 mg 群の 1.4%（30/2141 例）、ルパタジン 20 mg 群の 1.3%（14/1104 例）に報告された（重篤な副作用として報告された 6 例 6 件については 2.7.4.2.1.3 参照）。

有害事象として報告された臨床検査値異常のうち、肝機能に関連する検査値異常が最もよく報告された。

表 2.7.4.3-2 に、有害事象として報告された肝機能検査異常の発現率を投与群別に示す。

有害事象として報告された肝機能検査異常を比較すると、ルパタジン 10 mg 群、ルパタジン 20 mg 群、プラセボ群及び実薬対照群における発現率はおおむね同じであった。また、肝機能検査異常の副作用発現率についても同様であった。

表 2.7.4.3-2　海外臨床試験におけるルパタジン群、実薬対照薬群及びプラセボ群で有害事象として報告された肝機能検査異常

	プラセボ群 (N = 1447) 例数(%)	ルパタジン 10 mg 群 (N = 2141) 例数(%)	ルパタジン 20 mg 群 (N = 1104) 例数(%)	セチリジン 10 mg 群 (N = 379) 例数(%)	エバスチン 10 mg 群 (N = 160) 例数(%)	ロラタジン 10 mg 群 (N = 298) 例数(%)	デスロラタジン 5 mg 群 (N = 118) 例数(%)
ALT 増加	4 (0.28%)	7 (0.33%)	7 (0.63%)	2 (0.53%)	－	1 (0.34%)	－
AST 増加	2 (0.14%)	5 (0.23%)	6 (0.54%)	1 (0.26%)	－	1 (0.34%)	－
肝機能検査異常	3 (0.21%)	5 (0.23%)	5 (0.45%)	－	－	1 (0.34%)	－
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.14%)	1 (0.05%)	2 (0.18%)	－	－	3 (1.01%)	－
血中ビリルビン増加	1 (0.07%)	2 (0.09%)	1 (0.09%)	1 (0.26%)	－	1 (0.34%)	1 (0.85%)
γGTP 増加	－	3 (0.14%)	2 (0.18%)	－	－	2 (0.67%)	－
血中 ALP 増加	－	1 (0.05%)	－	2 (0.53%)	－	－	1 (0.85%)

（3） まとめ

国内臨床試験及び海外臨床試験において、臨床検査値異常の発現率は全体的に低かった。比較的よく見られた肝機能に関連する検査値異常についても 1%未満の低い発現率であり、その重篤度についても問題となる事例は認められなかったことから、ルパタジンの肝臓に対する安全性については特に問題はないと考えられる。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） 国内臨床試験

バイタルサインについて、臨床的に問題とすべき異常所見は認められなかった。

（2） 海外臨床試験

併合解析の対象とした海外臨床試験において、バイタルサインについて臨床的に意義のある異常所見は認められなかった。

ICH E14 ガイドラインに従い、ルパタジンの心室再分極に及ぼす影響を QT/QTc 間隔延長の有無を指標に検討する目的で QT/QTc 試験を実施した（2.7.6.53 参照）。

本試験は、160 例の健康被験者を対象とした無作為化、並行群間比較、モキシフロキサシン対照試験として実施した。24 時間のベースライン期間（Day 0）において全被験者にプラセボを投与した後、各被験者を以下の a）～d）のいずれかに割り付けた。

a）ルパタジン 10 mg を 1 日 1 回、5 日間投与

b）ルパタジン 100 mg を 1 日 1 回、5 日間投与

c）プラセボを 1 日 1 回、5 日間投与

d）陽性対照としてモキシフロキサシン 400 mg を Day 1 及び Day 5 に 1 日 1 回投与

なお、モキシフロキサシン群の被験者には、Day 2、Day 3 及び Day 4 にプラセボを投与した。

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

以上より、ルパタジンは 100 mg までの用量範囲で催不整脈作用及び臨床的に意義のある心電図波形の形態的変化を示さず、また心血管系有害事象も報告されず、本剤の心臓に対する安全性の問題は認められなかった。本試験については 2.7.2.2 を参照のこと。

更に、PAR 患者を対象とした 2 つの市販後長期安全性試験（2.7.6.54 及び 2.7.6.52）において QT/QTc を評価した。IC01RUP/IV/[redacted] 試験は、ルパタジン 10 mg 又はプラセボを二重盲検下で投与する 1 期とルパタジンを非盲検下で 5 又は 6 箇月間若しくは 11 又は 12 箇月間投与する 2 期に分けて実施した。一方、IC011RUP/4/[redacted] 試験では、ルパタジンの長期安全性を評価した他の試験と合わせて、ルパタジン投与期間が 6 箇月の被験者が 300 例以上、投与期間 1 年の被験者が 100 例以上となるように患者を組み入れた。主要評価には、有害事象、身体所見、臨床検査、定期的な中央解析心電図等の安全性データを用い、特に QTcB に注意を払った。1、3、6、9 及び 12 箇月後の QTcB のベースラインからの平均変化（標準偏差）は、2.67（8.15）msec、0.17（8.95）msec、1.89（11.37）msec、3.39（10.96）msec 及び-0.76（13.77）msec であった。QTcB 値の増加が 60 msec を超えた被験者は認められなかった。

海外在住日本人健康被験者を対象とした薬物動態試験（2.7.6.12）では、ルパタジンの心電図パラメーターへの影響についても評価した。本試験は、27 例の健康被験者を対象とした無作為化、並行群間比較、プラセボ対照試験として実施し、ルパタジン 10 mg、20 mg 又は 40 mg を 1 日 1 回反復経口投与した。本試験の結果、ルパタジン群で QTcF への影響は認められず、最大臨床推

奨用量を上回る 40 mg でも、QTcF に対する予測される影響は臨床的な許容範囲である 10 msec 以下であった。

（3） まとめ

以上より、国内臨床試験及び海外臨床試験において、ルパタジン投与後のバイタルサイン又は身体所見に異常は認められなかった。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

（1）　高齢者

健康な若年被験者（18～35 歳）12 例及び高齢被験者（64～72 歳）12 例を対象とし、ルパタジン及びその代謝物の薬物動態を評価した（2.7.6.16 参照）。投与 7 日目のルパタジンの $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max} は、高齢被験者群で若年被験者群よりも有意に高かった。また、全身クリアランスは、高齢被験者群で若年被験者群よりも有意に低かった。一方、代謝物である BCP 及び BCP-OH については、高齢被験者における曝露量の上昇は観察されなかった。ルパタジン 10 mg 投与では高齢被験者群におけるルパタジンの曝露量の上昇にかかわらず、臨床的に意義のある有害事象の発現は認められず、良好な忍容性を示したことから、高齢被験者において 10 mg の用量を調整する必要はないと考えられた（2.7.2.2 参照）。

海外臨床試験において、ルパタジンが投与された高齢者（65 歳以上）に見られた有害事象及び副作用の発現率並びにその一覧を表 2.7.4.5-1 及び表 2.7.4.5-2 に示す。

海外臨床試験において、ルパタジンが投与された高齢者は 45 例であり、投与量毎の内訳は、5 mg が 1 例、10 mg が 33 例及び 20 mg が 11 例であった。臨床推奨用量である 10 mg 及び 20 mg 投与被験者における有害事象発現率は、それぞれ 45.5%、63.6%であった。副作用はそれぞれ 9.1%、45.5%と 20 mg 投与被験者に多く認められた。

ルパタジン 10 mg 投与被験者で 2 例以上に認められた有害事象は、頭痛 4 例（12.1%）、鼻閉、疲労、鼻咽頭炎各 2 例（6.1%）であり、2 例以上に認められた副作用はなかった。傾眠は 1 例（3.0%）に認められた。ルパタジン 20 mg 投与被験者で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は、傾眠 5 例（45.5%）であった。

なお、ルパタジン 10 mg 投与被験者の副作用として心電図 QT 延長が 1 例（3.0%）に認められたが重症度は軽度であった。

表 2.7.4.5-1　海外臨床試験におけるルパタジン投与高齢者の有害事象及び副作用発現率

	ルパタジン 5 mg (N = 1) 例数(%)	ルパタジン 10 mg (N = 33) 例数(%)	ルパタジン 20 mg (N = 11) 例数(%)	合計 (N = 45) 例数(%)
有害事象	0 (0.0%)	15 (45.5%)	7 (63.6%)	22 (48.9%)
副作用	0 (0.0%)	3 (9.1%)	5 (45.5%)	8 (17.8%)

表 2.7.4.5-2　海外臨床試験におけるルパタジン投与高齢者の有害事象及び副作用一覧

	ルパタジン 10 mg (N = 33)		ルパタジン 20 mg (N = 11)	
	有害事象 例数(%)	副作用 例数(%)	有害事象 例数(%)	副作用 例数(%)
頭痛	4 (12.1%)	1 (3.0%)	1 (9.1%)	－
傾眠	1 (3.0%)	1 (3.0%)	5 (45.5%)	5 (45.5%)
鼻閉	2 (6.1%)	－	1 (9.1%)	1 (9.1%)
疲労	2 (6.1%)	1 (3.0%)	－	－
背部痛	1 (3.0%)	－	－	－
鼻咽頭炎	2 (6.1%)	－	－	－
関節炎	1 (3.0%)	－	－	－
血液検査異常	1 (3.0%)	－	－	－
膀胱炎	1 (3.0%)	－	－	－
浮動性めまい	1 (3.0%)	－	－	－
口内乾燥	－	－	1 (9.1%)	1 (9.1%)
発声障害	1 (3.0%)	－	－	－
呼吸困難	1 (3.0%)	－	－	－
耳痛	－	－	1 (9.1%)	－
心電図 QT 延長	1 (3.0%)	1 (3.0%)	－	－
食道痛	1 (3.0%)	－	－	－
眼部腫脹	1 (3.0%)	－	－	－
γ GTP 増加	1 (3.0%)	1 (3.0%)	－	－
胃腸炎	1 (3.0%)	－	－	－
聴力低下	1 (3.0%)	－	－	－
インフルエンザ様疾患	－	－	1 (9.1%)	－
筋骨格痛	－	－	1 (9.1%)	1 (9.1%)
筋肉痛	1 (3.0%)	－	－	－
鼻部不快感	－	－	1 (9.1%)	－
変形性関節症	1 (3.0%)	－	－	－
咽頭炎	－	－	1 (9.1%)	－
坐骨神経痛	1 (3.0%)	－	－	－
不快感	1 (3.0%)	－	－	－
頻脈	1 (3.0%)	－	－	－

高齢者ではルパタジン（未変化体）の動態パラメーターに変動が認められている。その変動により想定される曝露量よりもさらに高曝露量（$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} 比較においてそれぞれ約 20 倍、約 25 倍）である 100 mg において、傾眠、頭痛が発現する可能性は確認されているが、臨床上の重大な懸念は特に生じていない（2.7.4.5.5 参照）。また、評価症例数が限られるものの、高齢者における安全性プロファイルに関し、20 mg 投与における傾眠のみが複数症例に認められたが、その他の事象は 1 症例ずつであった。

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

（2）　小児

皮膚疾患に伴うそう痒を有する日本人患者を対象とし、ルパタジンの長期投与試験における安全性を検討すると共に、成人と小児（12～17 歳）の薬物動態特性について比較した（2.7.6.51 参

照)。成人と比較し、小児の症例数は少ないものの、体重補正済み血漿中ルパタジン及び BCP 濃度において、成人及び小児で特定の傾向は見られず、成人及び小児において、ルパタジン投与後の薬物動態プロファイルに大きな違いはないことが示唆された。本試験については 2.7.2 を参照のこと。

国内臨床試験の併合解析において、小児及び成人における有害事象及び副作用の発現状況について検討した。国内臨床試験における小児及び成人の有害事象及び副作用発現率、並びに有害事象及び副作用発現状況をそれぞれ表 2.7.4.5-3 及び表 2.7.4.7-23、表 2.7.4.7-24、表 2.7.4.7-25、表 2.7.4.7-26 に示す。

有害事象発現率は、小児ではルパタジン 10 mg 投与被験者で 34.2%（26/76 例 56 件）、ルパタジン 20 mg 投与被験者で 28.6%（18/63 例 46 件）であり、成人ではルパタジン 10 mg 投与被験者で 27.6%（163/591 例 295 件）、ルパタジン 20 mg 投与被験者で 30.1%（149/495 例 264 件）であった。また、副作用発現率は、小児ではルパタジン 10 mg 投与被験者で 6.6%（5/76 例 5 件）、ルパタジン 20 mg 投与被験者で 4.8%（3/63 例 3 件）であり、成人では、ルパタジン 10 mg 投与被験者で 11.5%（68/591 例 78 件）、ルパタジン 20 mg 投与被験者で 12.3%（61/495 例 72 件）であった。

表 2.7.4.5-3　国内臨床試験における小児及び成人の有害事象及び副作用発現率

	小児						成人					
	プラセボ (N = 41)		10 mg (N = 76)		20 mg (N = 63)		プラセボ (N = 355)		10 mg (N = 591)		20 mg (N = 495)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
有害事象	7	7 (17.1%)	56	26 (34.2%)	46	18 (28.6%)	26	21 (5.9%)	295	163 (27.6%)	264	149 (30.1%)
副作用	6	6 (14.6%)	5	5 (6.6%)	3	3 (4.8%)	12	9 (2.5%)	78	68 (11.5%)	72	61 (12.3%)

有害事象及び副作用発現直前の投与量別に集計
小児：12～17 歳、成人：18～64 歳

［5.3.5.3.1　統合解析結果　表 6.1.5 及び表 6.1.6 を改変］

傾眠の有害事象発現率は、小児ではルパタジン 10 mg 投与被験者で 3.9%（3/76 例 3 件）、ルパタジン 20 mg 投与被験者で 4.8%（3/63 例 3 件）であり、成人では、ルパタジン 10 mg 投与被験者で 8.5%（50/591 例 50 件）、ルパタジン 20 mg 投与被験者で 8.9%（44/495 例 44 件）であった。また、傾眠の副作用発現率は、小児ではルパタジン 10 mg 投与被験者で 3.9%（3/76 例 3 件）、ルパタジン 20 mg 投与被験者で 4.8%（3/63 例 3 件）であり、成人では、ルパタジン 10 mg 投与被験者で 8.3%（49/591 例 49 件）、ルパタジン 20 mg 投与被験者で 8.7%（43/495 例 43 件）であった。

成人との比較において、小児での臨床上懸念される事項は認められなかった。

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

また、今回の申請製剤ではないが、ルパタジンの小児用経口液剤が海外で販売されている。本剤は、2～11 歳の小児のアレルギー性鼻炎、蕁麻疹を適応症として、欧州を中心に 50 箇国以上で承認されている（2016 年 12 月現在）。

（3） 肝障害患者

マスバランス試験（2.7.6.15）におけるルパタジンの排泄率、肝機能障害患者における CYP 代謝能に関する報告[1)]、CYP 阻害剤であるケトコナゾールとの併用時におけるルパタジンの薬物動態（2.7.6.21）及びルパタジンと類似構4 を有するロラタジン投与における薬物動態[2)]からの情報に基づき、ルパタジン投与時の肝機能障害患者における薬物（未変化体＋代謝物）曝露リスクは、健康成人と比較し、未変化体の AUC で最大約 11 倍増加し、BCP の AUC で最大で約 4 倍程度増加する可能性があるものと推定された。

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

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

ルパタジンの薬物動態及び安全性に対する肝機能障害の影響については 2.7.2.3.5.5 を参照のこと。

（4） 腎障害患者

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

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

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

ルパタジンの薬物動態及び安全性に対する腎機能障害の影響については 2.7.2.3.5.5 を参照のこと。

2.7.4.5.2 外因性要因

外国人健康被験者を対象とし、ルパタジン 20 mg の薬物動態に食事が及ぼす影響を評価した（2.7.6.17）。食事摂取によりルパタジンの曝露量は約 23%増加し、t_{max} が約 1 時間遅延したが、その変動はわずかであった。C_{max} の差は観察されず、代謝物である BCP、BCP-OH 及び UR-12355 の薬物動態には、食事の影響は認められなかった。また、空腹時及び非空腹時間で比較したときのルパタジン及び BCP の生物学的同等性は認められなかったが、食事による臨床上意義のある影響はないと考えられた。空腹時及び非空腹時共に重篤な有害事象の発現は認められなかった。本試験については 2.7.2.2 を参照のこと。

ルパタジンは民族的要因の影響を受けにくい化合物と考えられることから、日本人を対象とした食事の影響を検討した試験は実施していない。外国人健康被験者を対象としたルパタジンの薬物動態に食事が及ぼす影響を評価した試験成績を日本人被験者に外挿できると判断した根拠については 2.7.2.3.5.2 を参照のこと。

以上より、外因性要因が安全性に及ぼす影響は認められなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

（1） 抗菌剤、抗真菌剤

ケトコナゾール（2.7.6.21）及びエリスロマイシン（2.7.6.19）との相互作用を検討した。ルパタジンの全身曝露量は、ケトコナゾールにより約 10 倍、エリスロマイシンにより 2～3 倍増加した。これらは CYP3A4 阻害作用に起因することから、ケトコナゾールやエリスロマイシンのような強い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤とルパタジンとの併用は注意を要するものと考えられる。

一方、CYP3A4 阻害作用を有しないアジスロマイシンとの相互作用試験（2.7.6.20）においては、ルパタジンとアジスロマイシンとの間に臨床的に意義のある相互作用は見られなかった。

これらの試験については 2.7.2.2 及び 2.7.2.3.5.4 を参照のこと。

（2） 選択的セロトニン再取り込み阻害薬

強い CYP2D6 阻害作用を有するフルオキセチン（本邦未承認）との相互作用試験（2.7.6.22）において、ルパタジンとフルオキセチンとの間に臨床的に意義のある相互作用は見られなかった。本試験については 2.7.2.2 及び 2.7.2.3.5.4 を参照のこと。

（3） 中枢神経抑制剤、アルコール

ミダゾラムとの相互作用試験（2.7.6.23）においては、ミダゾラム単独投与と比較してルパタジン併用時に血漿中ミダゾラム濃度が高く推移したが、ルパタジンのミダゾラム代謝抑制は軽度であった。本試験については 2.7.2.2 及び 2.7.2.3.5.4 を参照のこと。

ルパタジンをロラゼパムと併用したときの精神運動機能の変化を検討する試験（2.7.6.57）を行った。ルパタジン 10 mg は、精神運動機能に影響を及ぼすことなく、また、ロラゼパムによる精神障害を増強することはなかった。本試験については 2.7.4.5.8 を参照のこと。

また、ルパタジンとアルコールとの相互作用を検討した試験（2.7.6.27）において、アルコールの中枢神経抑制作用がルパタジン 10 mg 投与により増強されることはなかった。一方、ルパタジン 20 mg とアルコールの併用時には、治療用量のヒドロキシジン（25 mg）又はセチリジン（10 mg）とアルコールの併用時と同様に、認知機能及び精神運動機能の抑制が増強される可能性が示された。本試験については 2.7.2.2 及び 2.7.2.2.5 を参照のこと。

したがって、中枢神経抑制剤及びアルコールとルパタジンとの併用は、中枢神経系に影響を与える可能性があり、その影響は重大なものではないとしても、望ましくないものと考えられる。

（4） 食物

グレープフルーツジュース（2.7.6.18）との相互作用を検討した。ルパタジンの全身曝露量は、グレープフルーツジュースにより 3～4 倍増加した。したがって、CYP3A4 阻害作用を有するグレ

ープフルーツジュースとルパタジンとの併用は注意を要するものと考えられる。本試験については 2.7.2.3.5.3 を参照のこと。

（5） まとめ

ルパタジンの代謝には CYP3A4 の関与が確認されている。CYP3A4 による代謝が競合的に阻害されることから、ケトコナゾール及びエリスロマイシン等の CYP3A4 阻害剤、並びに CYP3A4 阻害作用を有するグレープフルーツジュースとルパタジンを併用する場合、ルパタジンの血中濃度が上昇する可能性があるため、これらの薬剤との併用は注意を要するものと考える。

また、中枢神経抑制剤及びアルコールとルパタジンの併用は、中枢神経抑制作用が増強される可能性があり、注意を要するものと考える。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

（1） 妊娠時の使用

1） 国内臨床試験

国内臨床試験において、投与期間中に妊娠した症例が 1 例報告された。

TK-041-0202 試験（2.7.6.51）において、ルパタジン 10 mg の 1 日 1 回投与を受けていた 3[redacted] 歳の被験者が妊娠した。妊娠発覚後はルパタジン 10 mg の投与を中止し、その後、自然分娩により出産した。新生児に異常は見られず、出産後 1 箇月以上経過時には母子ともに健康状態に問題がなかった（2.7.6.51 : TK202-006-002）。

2） 海外臨床試験

海外臨床試験において、試験期間中に妊娠が発覚した症例が 5 例（自然流産 1 例、自主的人工中絶 1 例、問題なく出産 3 例）報告された。

UR/FC[redacted]/III-03 試験（2.7.6.43）では、ルパタジン 20 mg の 1 日 1 回投与を受けていた 2[redacted] 歳の被験者が妊娠した。自然流産となったが、ルパタジンとの因果関係は否定されている。

IC06RUP/3[redacted] 試験（2.7.6.40）では、ルパタジン 10 mg の 1 日 1 回投与を受けていた 3[redacted] 歳の被験者が妊娠した。本被験者は自発的に中絶した。

UR/FC[redacted]/III-03 試験（2.7.6.33）では、ルパタジン 20 mg の 1 日 1 回投与を受けていた 3[redacted] 歳の被験者が妊娠し、正常な満期出産に至った。新生児に異常は見られなかった。

IC01RUP/IV/[redacted] 試験（2.7.6.54）では、二重盲検期にプラセボ投与を受けていた 2[redacted] 歳及び 3[redacted] 歳の被験者が妊娠した。両被験者は、その後の非盲検期にルパタジン 10 mg の 1 日 1 回投与を受けていた。いずれも正常に出産し、新生児に異常は見られなかった。

3） 海外市販後の使用経験

海外の市販後の使用経験においては、妊娠中の服用例が 7 例（複合胎児奇形症候群 1 例、先天奇形 2 例、自然流産 2 例、自主的人工中絶 1 例、問題なく出産 1 例）報告されている [3)]。

1 例目は、妊娠 14 週までにルパタジン 40 mg/day を、妊娠 14 週から妊娠が発覚した妊娠 19 週までルパタジン 10 mg/day を服用した 3[redacted] 歳の女性で、妊娠 24 週の超音波検査により複合胎児奇形症候群と診断され、腰椎欠損、胸郭形成不全及び下肢の形成不全が見られたため、選択的中絶

が実施された。胎児の剖検により、腰仙椎の完全無形成、骨盤異形成、胸郭椎の部分無形成、肋骨癒合、下肢形成不全、両側内反足、重度の胚形成不全及び馬蹄腎が確認された。複合胎児奇形症候群を診断した医師により、先天性脊椎欠損、肺低形成、先天性内反足、馬蹄腎、肋骨癒合と本薬との因果関係の評価は報告されていないが、ドイツ当局により本事象とルパタジンの関連性は「possible」と評価された。

2 例目は、ルパタジン 10 mg を週 2 回（2 箇月）服用し、妊娠第 1 四半期に服用を中止した女性（年齢不明）で、妊娠第 2 四半期の超音波検査により、胎児に原因不明の部分的先天性足奇形が発見された。妊娠 39 週で出産し、新生児の左膝と左足首に発育不全が見られた。フランス当局により本事象とルパタジンの関連性は「doubtful」と評価された。

3 例目は、妊娠 5.4 週までルパタジン 10 mg/day を服用（40 日間）し、その後セチリジン 10 mg に変更して出産まで服用した 2[redacted] 歳の女性で、妊娠中及び出産前の超音波検査では異常は認められなかったが、妊娠 41 週で吸引分娩により出産し、新生児の腰仙部に脊髄髄膜瘤が見られた。ドイツ当局により本事象とルパタジンの関連性は「possible」と評価された。

4 例目は、ルパタジン 10 mg を服用していた女性で、妊娠第 7 週に自然流産した。医師により自然流産とルパタジンとの因果関係は否定されている。

5 例目は、妊娠 7 週目にルパタジン 10 mg/day を処方箋なしで服用（3 日間）した女性で、有害事象の発現はなかったが、患者向け情報小冊子を読んだ際に投薬過誤を認識し、服用を中止した。超音波検査（理論上、妊娠第 9 週）により、胎児の心拍がないことが認められ、産婦人科医によると、妊娠第 6 週から胎児心拍がなかったとのことで、自然流産となった。産婦人科医により自然流産と本薬の因果関係は否定されている。

6 例目は、ルパタジン服用中（投与量不明、18 日間）に妊娠が発覚した 3[redacted] 歳の女性で、報告されたときは、無月経となって 6 週目であった。服用中の副作用は認められず、超音波検査は正常であったが、人工中絶を検討していた。その後、患者と連絡が取れなくなったため、これ以上の情報入手は困難であった。

7 例目は、ルパタジン 10 mg/day を服用中（10 日間）に妊娠が発覚した 3[redacted] 歳の女性で、服用中に副作用は見られず、新生児にも異常は見られなかった。

4） 非臨床試験の結果

ルパタジンの受胎能及び胚・胎児発生に関して、動物において母体毒性及び胎児の発達遅延が認められた（2.6.6.6.2 及び 2.6.6.6.3.1 参照）。

5） 文献からの報告

2016 年 4 月までに実施した文献検索において、ルパタジンによる胎児奇形について発表された報告は見出せなかった。

（2） 授乳時の使用

ルパタジン（未変化体）の母乳中への排泄については検討されていない。また、第二世代の抗ヒスタミン薬であるロラタジンでは、健常人授乳婦（外国人 6 例）にロラタジンカプセル 40 mg を空腹時に単回経口投与したとき、少量のロラタジン及び活性代謝物（デスロラタジン）が母乳

中に検出され、投与後 48 時間までの移行率は 0.03%であったことが報告されている [4]（2.7.2.3.2 参照）。

（3） まとめ

海外市販後の使用経験において、妊娠中にルパタジンを服用した患者の新生児に先天奇形が 3 例報告されている。いずれも因果関係は否定できないとされているが、一般に、先天奇形はおよそ 33 人に 1 名（約 3%）発生し、その約 50%が原因不明とされていること [5]、並びに、薬物（アルコールを除く）の曝露による先天奇形は、全ての先天奇形の 2～3%とみなされていること [6]を考慮すると、先天奇形の発生には他の要因が大きく関与し、少数例の症例報告からルパタジンによる影響を評価することは困難であると考えられる。しかしながら、動物において母体毒性及び胎児の発達遅延が認められており、また、妊娠中のルパタジン投与に関する安全性は確立されていないことから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、ルパタジンの投与を避けることが望ましいと考えられる。

また、ルパタジンの活性代謝物であるデスロラタジンのヒト母乳中への移行が報告されており、授乳中の婦人には、ルパタジンの投与を避けることが望ましいと考えられる。やむを得ず投与する場合は、授乳を避ける必要があると考えられる。

2.7.4.5.5 過量投与

（1） 臨床試験

1） 国内臨床試験

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

2） 海外臨床試験

海外臨床試験において、最大臨床推奨用量を上回る用量が投与された外国人被験者は、40 mg が 79 例、60 mg が 8 例、80 mg が 38 例、100 mg が 49 例であった（2.7.4.1.2 参照）。ルパタジン 40 mg 群、60 mg 群、80 mg 群及び 100 mg 群における有害事象の発現率は、それぞれ 54.4%、37.5%、34.2%及び 87.8%であった。なお、ルパタジン 10 mg 群では 53.0%、ルパタジン 20 mg 群では 53.4%、プラセボ群では 50.1%であった。ルパタジン 40 mg 群、60 mg 群、80 mg 群及び 100 mg 群における副作用の発現率は、それぞれ 25.3%、37.5%、28.9%及び 69.4%であった。一方、ルパタジン 10 mg 群では 24.0%、ルパタジン 20 mg 群では 32.7%、プラセボ群では 16.9%であった。

海外在住日本人健康被験者を対象とした薬物動態試験において、最大臨床推奨用量を上回る 40 mg の用量でルパタジンを反復投与された被験者は 7 例であり、有害事象を発現した被験者はいなかった。

ICH E14 ガイドラインに基づく QT/QTc 間隔への影響を評価する試験（2.7.6.53 及び 2.7.4.4）を実施するに先立ち、ルパタジンを最大臨床推奨用量の 5 倍以上の用量で投与し、その忍容性を検討する試験（2.7.6.55）を実施した。

IC013RUP/1[redacted] 試験では、33 例の健康被験者にルパタジン 60 mg/day、80 mg/day 又は 100 mg/day、若しくはプラセボを 6 日間投与した。ルパタジン 60 mg 群（全 8 例）では、1 例に AST 増加（157 UI/L）

と重篤な有害事象と考えられる CPK 増加（11411 UI/L）が報告されたが、被験者は無症状であり、いずれの事象も投与 3 週間後は基準値内であった（2.7.4.2.1.3 参照）。ルパタジン 80 mg 群（全 8 例）では有害事象が傾眠 6 件、頭痛 1 件、ルパタジン 100 mg 群（全 8 例）では傾眠 7 件であったが、いずれの用量においても試験計画の変更を要する重篤な有害事象は報告されず、ルパタジン 100 mg 群において良好な忍容性を確認したため、ルパタジンの最大耐量を 100 mg と確定した。

IC013RUP/1[redacted] 試験及び IC012/RUP/1[redacted] 試験（2.7.6.55 及び 2.7.6.53）におけるルパタジン 100 mg/day の投与では、傾眠の有害事象が 69.4%の被験者で発現したが、ほとんどの症例は軽度であった。これらの試験では、プラセボ群でも傾眠が 20.0%（両試験の平均）の被験者で報告された。なお、ルパタジン 100 mg 群において、傾眠のほかに頭痛の発現率が高かったが、そのほとんどが軽度であり、臨床的な意義がなく、日常の活動に支障をきたさない程度であった（2.7.6.53 参照）。

3） 併合解析の結果

併合解析の対象とした臨床試験における傾眠の副作用発現率は、国内臨床試験ではプラセボ投与被験者で 0.5%（2/396 例）、ルパタジン 10 mg 投与被験者で 7.8%（52/667 例）、ルパタジン 20 mg 投与被験者で 8.2%（46/558 例）であり（表 2.7.4.7-7）、海外臨床試験ではプラセボ群で 2.9%（42/1447 例）、ルパタジン 10 mg 群で 9.5%（204/2141 例）、ルパタジン 20 mg 群で 16.0%（177/1104 例）、ルパタジン 40 mg 群で 3.8%（3/79 例）、ルパタジン 60 mg 群で 12.5%（1/8 例）、ルパタジン 80 mg 群で 15.8%（6/38 例）、ルパタジン 100 mg 群で 55.1%（27/49 例）であった（表 2.7.4.7-12 参照）。

（2） 海外市販後の使用経験

海外の市販後の使用経験においては、過量投与が 4 例、誤用により高用量を投与された症例が 2 例、承認用量より高用量が投与された小児 2 例が報告された。

過量投与の 4 例のうち、30 mg/day を投与された 1[redacted] 歳男性及び 20 mg/day を投与された女性成人に、副作用は報告されなかった。20 mg/day を投与され眼瞼浮腫及び蕁麻疹（原疾患）の悪化が認められた 3[redacted] 歳女性、並びに、30 mg/day を投与され全身健康状態低下及び傾眠が認められた 6[redacted] 歳男性は、いずれの事象も医療従事者により非重篤と判断された。

誤用により 80 mg を投与された 3[redacted] 歳男性に、副作用は報告されなかった。誤用により 40 mg/day を投与された 2[redacted] 歳女性に、関節腫脹及び顔面腫脹が認められたが、いずれも非重篤であり、医師により因果関係は否定された。

ルパタジン経口液 10 mg/day（海外承認用量：2.5 mg/day）を投与された[redacted] 歳小児（性別不明）に、副作用は報告されなかった。ルパタジン経口液 4 mg/day（海外承認用量：2.5 mg/day）及びセチリジン点鼻液を投与された[redacted] 歳女児は、ルパタジンの投与から 2 時間後、顔面にざ瘡が発現した。ざ瘡は医師により非重篤と判断された。

（3） まとめ

臨床試験及び市販後の使用経験から、ルパタジンの過量投与に関する懸念は特に生じていない。ルパタジン 100 mg の投与において、頻度の高かった有害事象は傾眠及び頭痛であり、そのほと

んどが軽度であった。しかしながら、臨床推奨用量投与時に比べ、高用量投与時の副作用の発現は増加傾向が認められることから、臨床使用に際しては注意を促すことが望ましいと考えられる。

2.7.4.5.6 薬物乱用

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

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

国内臨床試験及び海外臨床試験において、離脱症状及び反跳現象を示唆する報告がないことから、現時点において、ルパタジン投与中止後に反跳現象は認められていない。依存性、反跳現象及び乱用の可能性はないと考えられた。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

（1） 臨床試験

1） 中枢作用及び末梢作用への影響に関する試験

健康被験者にルパタジンフマル酸塩 10 mg、20 mg、40 mg、80 mg（ルパタジンとして 7.8 mg、15.6 mg、31.2 mg、62.4 mg）及びヒドロキシジン 25 mg をそれぞれ単回投与し、ルパタジンの中枢作用、末梢抗ヒスタミン作用及び抗コリン作用をヒドロキシジンと比較した（2.7.6.26 参照）。

中枢作用評価において、プラセボと比較し、ヒドロキシジン 25 mg 及びルパタジンフマル酸塩 80 mg 投与後に著明な機能抑制が認められた。また、これより程度は小さいもののルパタジンフマル酸塩 40 mg 投与後にも機能抑制が認められた。一方、ルパタジンフマル酸塩 10 mg 又は 20 mg 投与時には、プラセボと比較し、重要な変化は見られなかった。

中枢作用に対する主観的評価等において、投与後 8 時間までのいずれかの時点で、ルパタジンフマル酸塩 10 mg、20 mg、40 mg 及び 80 mg とプラセボとの対比較で有意差が認められており、本剤の中枢抑制作用について用量反応関係が認められた。特に、ルパタジンフマル酸塩 80 mg 投与後の影響が最も大きかった。

末梢抗ヒスタミン作用について、全ての実薬投与時にプラセボとの有意差が認められた。また、用量反応関係が認められた。

抗コリン作用については、いずれの治験薬投与後においても差は見られなかった。

本試験については 2.7.2.2 を参照のこと。

2） アルコール併用時の中枢作用への影響に関する試験

アルコール併用時の中枢作用への影響に関する試験（2.7.6.27）については 2.7.4.5.3 を参照のこと。

3） 運転能力への影響に関する試験

健康被験者にルパタジン 10 mg（ルパタジンフマル酸塩として 12.8 mg）、ヒドロキシジン 50 mg 及びプラセボを単回投与し、ルパタジンの運転能力への影響をプラセボ及びヒドロキシジンと比較した（2.7.6.56 参照）。

標準ハイウェイテストにおいて、走行位置及び走行速度はヒドロキシジン投与期で他の 2 剤より有意に高く、ルパタジン及びプラセボ間に有意差はなかった。

自動車追随テストで求めたブレーキ反応時間及び車頭間隔では、いずれの投与期の間にも有意差はなかった。

スタンフォード眠気尺度、運転の質尺度の指導員による評価の平均スコア及び被験者による評価では、ヒドロキシジン及びルパタジン間とヒドロキシジン及びプラセボ間で有意差が認められたが、ルパタジン及びプラセボ間に有意差はなかった。

ルパタジン投与期及びプラセボ投与期には眠気の有害事象としての報告はなかった。

以上より、ルパタジンは 10 mg 投与において、運転能力への影響は認められず、良好な忍容性を示した。

本試験については 2.7.2.2 を参照のこと。

4） 中枢神経抑制剤併用時の中枢作用への影響に関する試験

健康被験者にルパタジン 10 mg（ルパタジンフマル酸塩として 12.8 mg）及びプラセボを 7 日間反復投与すると共に、各期にロラゼパム 2 mg 又はプラセボを単回経口投与し、ルパタジンがロラゼパムの中枢神経抑制作用に及ぼす影響を評価した（2.7.6.57 参照）。

精神運動機能評価であるタッピングテストにおける 1 秒あたりの打数、” d2” 抹消検査における抹消記号数及び正しく抹消された記号の数は、ロラゼパム投与及びロラゼパムとルパタジン投与により減少したが、ルパタジン投与では増加した。多重反応時間テストにおいて、正しく反応した回数及び反応時間は、ロラゼパム投与及びロラゼパムとルパタジン投与により回数の減少及び反応時間の延長が認められたが、ルパタジン投与では回数の増加及び反応時間の短縮が認められた。パウリテストでは、計算の実施数がロラゼパム投与及びルパタジンとロラゼパム投与により減少したが、ルパタジン投与では増加した。誤回答の割合については、有意な群間差を認めなかった。自覚的評価では、ロラゼパム投与及びロラゼパムとルパタジン投与により傾眠状態の発現率が有意に上昇した。これらの精神運動機能評価及び自覚的評価において、ロラゼパム及びロラゼパムとルパタジン間に有意差はなかった。

傾眠を報告した被験者は、ルパタジン投与で 1 例、ロラゼパム投与で 7 例、ロラゼパムとルパタジン投与で 8 例、プラセボ投与で 3 例であった。

以上より、ルパタジン 10 mg は精神運動機能に影響を及ぼさず、ロラゼパムによる精神運動機能障害を増強することもなかった。

本試験については 2.7.2.2 を参照のこと。

5） 認知機能への影響に関する試験

日本人健康被験者にルパタジン 10 mg、20 mg、40 mg（ルパタジンフマル酸塩として 12.8 mg、25.6 mg、51.2 mg）又はプラセボを投与し、ルパタジンの薬物動態に加え、認知機能への影響をプラセボと比較した（2.7.6.12 参照）。

Sum correct all conditions（RVP）の順位和は、高用量群（20 mg 及び 40 mg）において低かったが、有意差はなかった。さらに、RT cost incongruent（RVP）の順位和は、高用量群において有意に低かった。RT cost incongruent（RVP）の順位和が低いことは認知機能が低いことを示すことから、高用量群（20 mg 及び 40 mg）のルパタジンは認知機能を低下させるものの、低用量群（10 mg）では特段の影響を与えないことが示唆された。

Mean correct RT（RTI）の順位和は、高用量群で高かったが、有意差はなかった。以上より、高用量群のルパタジンは反応時間を延長させるものの、低用量群（10 mg）では特段の影響を与えないことが示唆された。Mean percentage VAS について、順位和検定による有意差はなかった。

高用量群において視機能の低下及び RTI の延長傾向が認められた。一方、低用量群において認知機能の低下は認められなかった。

傾眠を報告した被験者は、ルパタジン 10 mg 群の 1 例のみであり、軽度であった。

以上より、ルパタジン 10 mg の投与においては認知機能への影響は認められず、良好な忍容性を示したが、ルパタジン 20 mg 及び 40 mg の投与において、視機能の低下等、運転能力への影響が示唆された。

本試験については 2.7.2.2 を参照のこと。

（2） まとめ

ルパタジンフマル酸塩 10 mg 及び 20 mg の投与において、中枢神経作用に重要な変化は認められなかったが、最大臨床推奨用量を超える用量で機能抑制が認められた（2.7.6.26 参照）。

ルパタジン 10 mg の投与において、運転能力及び精神運動機能への影響は認められず、ロラゼパムによる精神運動機能障害を増強することもなかった（2.7.6.56 及び 2.7.6.57 参照）。

ルパタジンは 10 mg の投与においては認知機能への影響は認められなかったが、ルパタジン 20 mg 及び 40 mg 投与においては視機能の低下等、運転能力への影響が示唆された（2.7.6.12 参照）。

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

2.7.4.6　市販後データ

（1）　市販後使用成績

ルパタジンが最初に発売された 2003 年 3 月 3 日以降、本剤の市販後成績は 20 の定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report：PSUR）として集計されてきた。

ルパタジンの 1 日服用量を 10 mg で換算すると、2016 年 12 月 31 日までの累積曝露量は[redacted]患者-年であった。

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

海外市販後において発現件数の多かった副作用を表 2.7.4.6-1 に示す。

表 2.7.4.6-1　海外市販後において発現件数の多かった副作用（2003 年 3 月～2016 年 12 月）

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

ルパタジン投与に伴って最も多く報告された副作用は、傾眠、疲労、頭痛、悪心、無力症、浮動性めまい、蕁麻疹であった。頻度の高かった重篤な副作用は頭痛、無力症、傾眠、失神、血管浮腫であった。

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

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

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

2016 年 12 月 31 日時点でスティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、薬物性肝障害、間質性肺炎の報告はなく、アナフィラキシーショックは 2 件、過敏症は 12 件報告があり、トルサード ド ポアント、貧血、急性腎不全はそれぞれ 1 件のみ報告されている。

（2） 海外措置情報

ルパタジンは、2001 年 7 月 4 日にスペインにて 10 mg が承認され、同日を国際誕生日とする。同年以降、相互認証により欧州各国にて承認され、2005 年 12 月 12 日を欧州整合誕生日とする。イギリス、ドイツ、フランスにおいては、2007 年から 2008 年に承認された。また、2012 年 2 月 9 日に申請した小児（2～11 歳）を対象とした経口液剤は、同年中に欧州各国において承認された。

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

2007 年 3 月、相互認証による承認申請においてイギリス当局より、スタチン系薬剤との薬力学的相互作用について SmPC 及び RMP において注意喚起を行うよう勧告があった。これは 2005 年頃からスタチン系薬剤による横紋筋融解症の発現が知られるようになり、報告された横紋筋融解症患者の数名が抗ヒスタミン薬（ジフェンヒドラミン、ドキシラミン）を併用していたこと、スタチン系薬剤との併用に関するデータがなかったことによる。なお、国内ではスタチン系薬剤とルパタジンの類薬との相互作用についての注意喚起は、各薬剤の添付文書からは見出せなかった。

各国におけるルパタジンの承認状況の概略及び規制当局からの措置状況を表 2.7.4.6-2 に示した。

表 2.7.4.6-2　各国におけるルパタジンの承認状況の概略及び規制当局からの措置状況（1/2）

年月日	承認、措置等
2001 年 7 月 4 日	国際誕生日：スペインで承認 剤型：10 mg 錠 適応症：季節性／通年性アレルギー性鼻炎 対象患者：成人、12 歳以上の小児
2001 年 10 月 30 日	相互認証手続きによりポルトガル、ギリシャで承認
2003 年 3 月 3 日	スペインで発売開始
2005 年 3 月 16 日	スペイン当局より勧告：臨床試験における CPK 増加の監視
2005 年 12 月 12 日	欧州整合誕生日（EU harmonized birth date）
2006 年 8 月	SmPC 改訂：適応症の追加（慢性特発性蕁麻疹） 副作用欄に下記を追加 ・1%以上 10%未満－頭痛、浮動性めまい ・0.1%以上 1%未満－易刺激性、注意力障害、鼻出血、鼻乾燥、咳嗽、咽喉乾燥、咽喉痛、悪心、上腹痛、便秘、発疹、背部痛、関節痛、筋肉痛、口渇、倦怠感、発熱、血中 CPK 増加、ALT 増加、AST 増加、肝機能検査異常、体重増加 ※スペイン当局の指示－頭痛、CPK 増加 欧州ガイドラインに基づく－その他
2007 年 9 月	SmPC 改訂：副作用欄に下記を追加 ・スタチン系との相互作用 CYP3A4 により代謝されるスタチン系との併用には注意を要する。 ※欧州相互認証手続きにおいて各国当局からの指導 （背景：スタチン系による横紋筋融解症発現が問題となっており、 そのうち数例が抗ヒスタミン剤を併用していたため）
2007～2008 年	イギリス、ドイツ、フランスで承認
2009 年 12 月 22 日	SmPC 改訂：適応症の変更（慢性特発性蕁麻疹→蕁麻疹）
2012 年 2 月 9 日	経口液剤を EMA に申請 2012 年上半期にスペイン、ドイツ、イギリス他で承認 剤型：1 mg/mL 適応症：アレルギー性鼻炎 対象患者：2～11 歳の小児
2012 年 11 月 28 日	錠剤と経口液剤の SmPC の記載内容を整合
2014 年 2 月 10 日	SmPC 改訂：副作用欄に下記追加 ・頻脈 ・動悸

表 2.7.4.6-2　各国におけるルパタジンの承認状況の概略及び規制当局からの措置状況（2/2）

年月日	承認、措置等
2014 年 5 月 19 日	SmPC 改訂：相互作用の記載の変更、見出しの追加 ・“CYP3A4 阻害剤との併用は避けるべき” “中程度の CYP3A4 阻害剤との併用は要注意” ←“CYP3A4 阻害剤との併用は注意を要する” ・妊娠、授乳の欄の見出しに受胎を追加
2014 年 5 月 29 日	経口液剤 適応拡大（蕁麻疹）の承認 SmPC 改訂：小児試験の結果及び適応拡大の追記
2014 年 11 月	SmPC 改訂：副作用欄に下記追加 ・過敏症反応（アナフィラキシー反応を含む） ・蕁麻疹 ・血管浮腫

2.7.4.7　付録

表 2.7.4.7-1　国内臨床試験における投与群別及び投与期間別の被験者数

投与期間	プラセボ (N = 396) 例数(%)	10 mg (N = 501) 例数(%)	20 mg (N = 392) 例数(%)	10～20 mg (N = 166) 例数(%)
2 週以下	386 (97.5%)	385 (76.8%)	381 (97.2%)	0 (0.0%)
2 週超 12 週以下	10 (2.5%)	22 (4.4%)	11 (2.8%)	18 (10.8%)
12 週超 26 週以下	0 (0.0%)	14 (2.8%)	0 (0.0%)	13 (7.8%)
26 週超 52 週以下	0 (0.0%)	80 (16.0%)	0 (0.0%)	135 (81.3%)

［5.3.5.3.1　統合解析結果　表 5.2 を改変］

表 2.7.4.7-2　国内臨床試験における投与群別及び投与期間別の小児及び成人被験者数

投与期間	小児				成人			
	プラセボ (N = 41) 例数(%)	10 mg (N = 56) 例数(%)	20 mg (N = 43) 例数(%)	10～20 mg (N = 20) 例数(%)	プラセボ (N = 355) 例数(%)	10 mg (N = 445) 例数(%)	20 mg (N = 349) 例数(%)	10～20 mg (N = 146) 例数(%)
2 週以下	41 (100.0%)	39 (69.6%)	43 (100.0%)	0 (0.0%)	345 (97.2%)	346 (77.8%)	338 (96.8%)	0 (0.0%)
2 週超 12 週以下	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)	2 (10.0%)	10 (2.8%)	21 (4.7%)	11 (3.2%)	16 (11.0%)
12 週超 26 週以下	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	13 (2.9%)	0 (0.0%)	12 (8.2%)
26 週超 52 週以下	0 (0.0%)	15 (26.8%)	0 (0.0%)	17 (85.0%)	0 (0.0%)	65 (14.6%)	0 (0.0%)	118 (80.8%)

小児：12～17 歳、成人：18～64 歳

［5.3.5.3.1　統合解析結果　表 5.3 を改変］

表 2.7.4.7-3　海外臨床試験における平均 1 日量別及び投与期間別の被験者数

投与期間		プラセボ	ルパタジン 2 mg	ルパタジン 2.5 mg	ルパタジン 5 mg	ルパタジン 10 mg	ルパタジン 20 mg	ルパタジン 40 mg	ルパタジン 60 mg	ルパタジン 80 mg	ルパタジン 100 mg
0＜週≦1	N	307	6	5	15	418	224	79	8	38	49
	%	21.22	100.00	6.49	9.62	19.52	20.29	100.00	100.00	100.00	100.00
1＜週≦2	N	239		26	39	389	264				
	%	16.52		33.77	25.00	18.17	23.91				
2＜週≦4	N	305		46	88	458	379				
	%	21.08		59.74	56.41	21.39	34.33				
4＜週≦6	N	381			14	289	184				
	%	26.33			8.97	13.50	16.67				
6＜週≦12	N	144				151	53				
	%	9.95				7.05	4.80				
12＜週≦26	N	71				171					
	%	4.91				7.99					
26＜週≦52	N					166					
	%					7.75					
1＜年≦2	N					98					
	%					4.58					
年＞2	N					1					
	%					0.05					
計	N	1447	6	77	156	2141	1104	79	8	38	49

表 2.7.4.7-4　海外臨床試験における平均 1 日量及び投与期間別の小児被験者数

投与期間		プラセボ	ルパタジン 2.5 mg	ルパタジン 5 mg	ルパタジン 10 mg	ルパタジン 20 mg	計
1＜週≦2	N	1	1		5	1	8
	%	1.35	25.00		4.35	3.70	3.59
2＜週≦4	N	4	2		9	5	20
	%	5.41	50.00		7.83	18.52	8.97
4＜週≦6	N	21	1	2	15	14	53
	%	28.38	25.00	66.67	13.04	51.85	23.77
6＜週≦12	N	15		1	8	5	29
	%	20.27		33.33	6.96	18.52	13.00
12＜週≦26	N	19			26	2	47
	%	25.68			22.61	7.41	21.08
26＜週≦52	N	14			29		43
	%	18.92			25.22		19.28
1＜年≦2	N				10		10
	%				8.70		4.48
年＞2	N				13		13
	%				11.30		5.83
計	N	74	4	3	115	27	223

小児：12～17 歳

表 2.7.4.7-5　併合解析の対象とした海外比較対照試験のルパタジン群及びプラセボ群の人口統計学的データ

		プラセボ	ルパタジン 2 mg	ルパタジン 2.5 mg	ルパタジン 5 mg	ルパタジン 10 mg	ルパタジン 20 mg	ルパタジン 40 mg	ルパタジン 60 mg	ルパタジン 80 mg	ルパタジン 100 mg
年齢	平均値	31.79	35.33	34.54	35.32	31.71	33.68	30.20	27.62	27.13	27.16
	標準偏差	12.16	2.94	10.58	12.46	12.05	12.46	12.16	6.92	5.68	6.05
	最小値	12	32	16	14	12	12	18	20	20	19
	最大値	71	40	60	67	80	77	68	41	44	44
	N	1447	6	77	156	2141	1104	79	8	38	49
年齢別											
小児（12～17 歳）	N	74		4	3	115	27				
	%	5.11		5.19	1.92	5.37	2.45				
成人（18～64 歳）	N	1362	6	73	152	1991	1063	75	8	38	49
	%	94.13	100.00	94.81	97.44	92.99	96.29	94.94	100.00	100.00	100.00
高齢者（65 歳以上）	N	11			1	35	14	4			
	%	0.76			0.64	1.63	1.27	2.06			
計	N	1447	6	77	156	2141	1104	79	8	38	49
性別											
男性	N	615	6	37	60	901	493	60	4	24	25
	%	42.50	100.00	48.10	38.50	42.10	44.70	75.90	50.00	63.20	51.00
女性	N	832	0	40	96	1240	611	19	4	14	24
	%	57.50	0.00	51.90	61.50	57.90	55.30	24.10	50.00	36.80	49.00
人種別											
白人	N	1430	6	77	153	2076	1049	79	8	38	49
	%	98.80	100.00	100.00	98.10	97.00	95.00	100.00	100.00	100.00	100.00
黒人	N	1				7	9				
	%	0.10				0.30	0.80				
アジア人	N	3				14	8				
	%	0.20				0.70	0.70				
混血	N	2			1	9	6				
	%	0.10			0.60	0.40	0.50				
その他	N	11			2	35	32				
	%	0.80			1.30	1.60	2.90				

表 2.7.4.7-6　国内臨床試験における有害事象発現直前投与量別の有害事象発現状況（1/5）

	プラセボ (N = 396)		10 mg (N = 667)		20 mg (N = 558)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体	33	28 (7.1%)	351	189 (28.3%)	310	167(29.9%)
SOC　PT						
血液およびリンパ系障害	－	－	1	1 (0.1%)	－	－
リンパ節症	－	－	1	1 (0.1%)	－	－
心臓障害	－	－	1	1 (0.1%)	－	－
心血管障害	－	－	1	1 (0.1%)	－	－
耳および迷路障害	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
耳鳴	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
眼障害	1	1 (0.3%)	2	2 (0.3%)	4	3 (0.5%)
眼精疲労	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
霰粒腫	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
結膜出血	－	－	1	1 (0.1%)	－	－
眼痛	－	－	1	1 (0.1%)	－	－
眼瞼浮腫	1	1 (0.3%)	－	－	－	－
緑内障	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
眼そう痒症	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
胃腸障害	3	3 (0.8%)	25	18 (2.7%)	21	17 (3.0%)
腹部不快感	1	1 (0.3%)	3	2 (0.3%)	1	1 (0.2%)
腹痛	－	－	3	2 (0.3%)	1	1 (0.2%)
上腹部痛	－	－	1	1 (0.1%)	－	－
口角口唇炎	－	－	2	2 (0.3%)	－	－
便秘	－	－	2	2 (0.3%)	3	1 (0.2%)
齲歯	－	－	2	2 (0.3%)	3	3 (0.5%)
下痢	1	1 (0.3%)	－	－	3	3 (0.5%)
口内乾燥	－	－	1	1 (0.1%)	－	－
胃炎	－	－	－	－	4	3 (0.5%)
胃食道逆流性疾患	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
胃腸炎	－	－	6	5 (0.7%)	1	1 (0.2%)
歯肉炎	－	－	3	1 (0.1%)	－	－
舌炎	－	－	1	1 (0.1%)	－	－
口唇乾燥	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
悪心	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
耳下腺腫大	1	1 (0.3%)	－	－	－	－
歯周病	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
口内炎	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
口唇のひび割れ	－	－	1	1 (0.1%)	－	－
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1 (0.3%)	13	12 (1.8%)	6	6 (1.1%)
疲労	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
異常感	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
倦怠感	1	1 (0.3%)	6	6 (0.9%)	2	2 (0.4%)
末梢性浮腫	－	－	1	1 (0.1%)	－	－
発熱	－	－	1	1 (0.1%)	－	－
口渇	－	－	5	5 (0.7%)	2	2 (0.4%)

MedDRA/J Ver.19.1

a : 導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

b : 導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

c : 導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

d : 導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

表 2.7.4.7-6　国内臨床試験における有害事象発現直前投与量別の有害事象発現状況（2/5）

	プラセボ (N = 396)		10 mg (N = 667)		20 mg (N = 558)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体	33	28 (7.1%)	351	189 (28.3%)	310	167 (29.9%)
SOC　PT						
肝胆道系障害	－	－	2	2 (0.3%)	－	－
肝機能異常	－	－	1	1 (0.1%)	－	－
薬物性肝障害	－	－	1	1 (0.1%)	－	－
免疫系障害	－	－	3	3 (0.4%)	1	1 (0.2%)
食物アレルギー	－	－	1	1 (0.1%)	－	－
過敏症	－	－	1	1 (0.1%)	－	－
季節性アレルギー	－	－	1	1 (0.1%)	1	1 (0.2%)
感染症および寄生虫症	8	7 (1.8%)	117	76 (11.4%)	114	78 (14.0%)
膿瘍	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
膿疱性ざ瘡	－	－	3	3 (0.4%)	1	1 (0.2%)
急性副鼻腔炎	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
気管支炎	－	－	1	1 (0.1%)	2	2 (0.4%)
蜂巣炎	－	－	1	1 (0.1%)	－	－
結膜炎	－	－	2	2 (0.3%)	－	－
膀胱炎	－	－	1	1 (0.1%)	1	1 (0.2%)
眼膿瘍	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
毛包炎	－	－	3	2 (0.3%)	5	5 (0.9%)
せつ	－	－	1	1 (0.1%)	1	1 (0.2%)
胃腸炎	－	－	2	2 (0.3%)	－	－
ウイルス性胃腸炎	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
手足口病	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
単純ヘルペス	1	1 (0.3%)	1	1 (0.1%)	1	1 (0.2%)
帯状疱疹	－	－	2	2 (0.3%)	1	1 (0.2%)
膿痂疹	－	－	－	－	2	2 (0.4%)
感染	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
インフルエンザ	－	－	4	4 (0.6%)	6	6 (1.1%)
鼻咽頭炎	5	5 (1.3%)	75	54 (8.1%)	75	53 (9.5%)
中耳炎	－	－	1	1 (0.1%)	－	－
爪囲炎	－	－	－	－	3	2 (0.4%)
咽頭炎	1	1 (0.3%)	1	1 (0.1%)	1	1 (0.2%)
鼻炎	－	－	1	1 (0.1%)	－	－
副鼻腔炎	－	－	－	－	2	2 (0.4%)
股部白癬	－	－	1	1 (0.1%)	－	－
足部白癬	－	－	1	1 (0.1%)	－	－
扁桃炎	－	－	2	2 (0.3%)	－	－
上気道感染	－	－	1	1 (0.1%)	－	－
腟感染	－	－	1	1 (0.1%)	－	－
外陰部腟カンジダ症	－	－	1	1 (0.1%)	－	－
肛門膿瘍	－	－	1	1 (0.1%)	－	－
アデノイド咽頭炎	－	－	1	1 (0.1%)	－	－
膿痂疹性湿疹	－	－	1	1 (0.1%)	－	－

MedDRA/J Ver.19.1

a : 導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

b : 導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

c : 導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

d : 導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

表 2.7.4.7-6　国内臨床試験における有害事象発現直前投与量別の有害事象発現状況（3/5）

		プラセボ (N = 396)		10 mg (N = 667)		20 mg (N = 558)	
		件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体		33	28 (7.1%)	351	189 (28.3%)	310	167 (29.9%)
SOC	PT						
	癜風	1	1 (0.3%)	－	－	－	－
	感染性腸炎	－	－	1	1 (0.1%)	－	－
	ダニ皮膚炎	－	－	1	1 (0.1%)	－	－
	口腔ヘルペス	－	－	3	2 (0.3%)	6	6 (1.1%)
	ノロウイルス性胃腸炎	－	－	1	1 (0.1%)	－	－
	鼻ヘルペス	－	－	2	1 (0.1%)	1	1 (0.2%)
傷害、中毒および処置合併症		－	－	23	16 (2.4%)	9	8 (1.4%)
	節足動物刺傷	－	－	15	9 (1.3%)	5	4 (0.7%)
	顔面骨骨折	－	－	1	1 (0.1%)	－	－
	足骨折	－	－	1	1 (0.1%)	－	－
	靭帯捻挫	－	－	1	1 (0.1%)	－	－
	擦過傷	－	－	1	1 (0.1%)	－	－
	挫傷	－	－	1	1 (0.1%)	3	3 (0.5%)
	創傷	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
	熱傷	－	－	1	1 (0.1%)	－	－
	骨端損傷	－	－	1	1 (0.1%)	－	－
	会陰損傷	－	－	1	1 (0.1%)	－	－
臨床検査		14	12 (3.0%)	28	22 (3.3%)	33	27 (4.8%)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	2 (0.5%)	2	2 (0.3%)	4	4 (0.7%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1 (0.3%)	2	2 (0.3%)	5	5 (0.9%)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	3 (0.8%)	9	9 (1.3%)	8	8 (1.4%)
	血中尿素増加	－	－	1	1 (0.1%)	－	－
	好酸球数増加	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1 (0.3%)	2	1 (0.1%)	－	－
	尿中ブドウ糖陽性	－	－	3[a]	3 (0.4%)	3[b]	3 (0.5%)
	尿中血陽性	2	2 (0.5%)	2	2 (0.3%)	3	3 (0.5%)
	血小板数減少	1	1 (0.3%)	－	－	－	－
	白血球数増加	－	－	1	1 (0.1%)	－	－
	尿中蛋白陽性	4	4 (1.0%)	3	3 (0.4%)	4	4 (0.7%)
	血中アルカリホスファターゼ増加	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
	リンパ球形態異常	－	－	1	1 (0.1%)	－	－
	尿中ウロビリノーゲン増加	－	－	1	1 (0.1%)	2	2 (0.4%)
	肝機能検査値上昇	－	－	1	1 (0.1%)	2	2 (0.4%)
代謝および栄養障害		－	－	－	－	2	2 (0.4%)
	脱水	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
	高コレステロール血症	－	－	－	－	1	1 (0.2%)

MedDRA/J Ver.19.1

a : 導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

b : 導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

c : 導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

d : 導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

表 2.7.4.7-6　国内臨床試験における有害事象発現直前投与量別の有害事象発現状況（4/5）

	プラセボ (N = 396)		10 mg (N = 667)		20 mg (N = 558)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体	33	28 (7.1%)	351	189 (28.3%)	310	167 (29.9%)
SOC　PT						
筋骨格系および結合組織障害	—	—	18	15 (2.2%)	10	9 (1.6%)
関節痛	—	—	4	4 (0.6%)	1	1 (0.2%)
背部痛	—	—	4	4 (0.6%)	3	3 (0.5%)
筋膜炎	—	—	2	2 (0.3%)	—	—
筋痙縮	—	—	—	—	1	1 (0.2%)
筋肉痛	—	—	4	2 (0.3%)	1	1 (0.2%)
頚部痛	—	—	—	—	2	2 (0.4%)
変形性関節症	—	—	1	1 (0.1%)	—	—
四肢痛	—	—	1	1 (0.1%)	—	—
関節周囲炎	—	—	—	—	1	1 (0.2%)
腱炎	—	—	1	1 (0.1%)	—	—
椎間板突出	—	—	—	—	1	1 (0.2%)
筋骨格硬直	—	—	1	1 (0.1%)	—	—
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	—	—	5	4 (0.6%)	5	3 (0.5%)
皮膚乳頭腫	—	—	4	3 (0.4%)	5	3 (0.5%)
線維性組織球腫	—	—	1	1 (0.1%)	—	—
神経系障害	4	4 (1.0%)	67	64 (9.6%)	53	51 (9.1%)
自律神経失調	—	—	1	1 (0.1%)	—	—
浮動性めまい	—	—	—	—	2	2 (0.4%)
頭痛	2	2 (0.5%)	10	7 (1.0%)	3	3 (0.5%)
感覚鈍麻	—	—	2	2 (0.3%)	1	1 (0.2%)
痙攣発作	—	—	1	1 (0.1%)	—	—
傾眠	2[c]	2 (0.5%)	53[d]	53 (7.9%)	47	47 (8.4%)
妊娠、産褥および周産期の状態	—	—	1	1 (0.1%)	—	—
妊娠	—	—	1	1 (0.1%)	—	—
腎および尿路障害	—	—	1	1 (0.1%)	1	1 (0.2%)
水腎症	—	—	1	1 (0.1%)	—	—
頻尿	—	—	—	—	1	1 (0.2%)
生殖系および乳房障害	—	—	4	4 (0.6%)	2	1 (0.2%)
月経困難症	—	—	1	1 (0.1%)	2	1 (0.2%)
不規則月経	—	—	1	1 (0.1%)	—	—
卵巣嚢胞	—	—	1	1 (0.1%)	—	—
性器出血	—	—	1	1 (0.1%)	—	—
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1 (0.3%)	8	8 (1.2%)	5	4 (0.7%)
喘息	—	—	1	1 (0.1%)	2	2 (0.4%)
咳嗽	—	—	3	3 (0.4%)	—	—
鼻出血	—	—	1	1 (0.1%)	1	1 (0.2%)
アレルギー性鼻炎	—	—	1	1 (0.1%)	—	—
上気道の炎症	—	—	1	1 (0.1%)	2	2 (0.4%)
口腔咽頭痛	1	1 (0.3%)	1	1 (0.1%)	—	—

MedDRA/J Ver.19.1

a : 導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

b : 導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

c : 導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

d : 導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

表 2.7.4.7-6　国内臨床試験における有害事象発現直前投与量別の有害事象発現状況（5/5）

	プラセボ (N = 396)		10 mg (N = 667)		20 mg (N = 558)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体	33	28 (7.1%)	351	189 (28.3%)	310	167 (29.9%)
SOC　PT						
皮膚および皮下組織障害	1	1 (0.3%)	32	24 (3.6%)	43	32 (5.7%)
ざ瘡	—	—	4	4 (0.6%)	3	3 (0.5%)
円形脱毛症	—	—	—	—	2	1 (0.2%)
皮膚嚢腫	—	—	2	2 (0.3%)	3	3 (0.5%)
皮膚炎	—	—	4	2 (0.3%)	1	1 (0.2%)
アトピー性皮膚炎	—	—	—	—	2	2 (0.4%)
接触皮膚炎	—	—	4	2 (0.3%)	8	6 (1.1%)
薬疹	—	—	—	—	1	1 (0.2%)
皮膚乾燥	—	—	1	1 (0.1%)	2	2 (0.4%)
異汗性湿疹	—	—	1	1 (0.1%)	—	—
湿疹	—	—	11	10 (1.5%)	11	10 (1.8%)
皮膚肉芽腫	—	—	2	1 (0.1%)	—	—
嵌入爪	—	—	—	—	1	1 (0.2%)
汗疹	—	—	1	1 (0.1%)	3	2 (0.4%)
発疹	1	1 (0.3%)	1	1 (0.1%)	—	—
酒さ	—	—	—	—	1	1 (0.2%)
皮膚びらん	—	—	—	—	1	1 (0.2%)
日光皮膚炎	—	—	1	1 (0.1%)	—	—
蕁麻疹	—	—	—	—	1	1 (0.2%)
乾皮症	—	—	—	—	2	2 (0.4%)
手皮膚炎	—	—	—	—	1	1 (0.2%)

MedDRA/J Ver.19.1

a : 導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

b : 導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

c : 導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

d : 導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

［5.3.5.3.1　統合解析結果　表 6.1.1 を改変］

表 2.7.4.7-7　国内臨床試験における副作用発現直前投与量別の副作用発現状況

		プラセボ (N = 396)		10 mg (N = 667)		20 mg (N = 558)	
		件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体		18	15 (3.8%)	83	73 (10.9%)	75	64 (11.5%)
SOC	PT						
胃腸障害		1	1 (0.3%)	4	4 (0.6%)	4	2 (0.4%)
	腹部不快感	1	1 (0.3%)	1	1 (0.1%)	—	—
	便秘	—	—	2	2 (0.3%)	3	1 (0.2%)
	下痢	—	—	—	—	1	1 (0.2%)
	口内乾燥	—	—	1	1 (0.1%)	—	—
一般・全身障害および投与部位の状態		1	1 (0.3%)	11	11 (1.6%)	3	3 (0.5%)
	倦怠感	1	1 (0.3%)	5	5 (0.7%)	1	1 (0.2%)
	末梢性浮腫	—	—	1	1 (0.1%)	—	—
	口渇	—	—	5	5 (0.7%)	2	2 (0.4%)
肝胆道系障害		—	—	1	1 (0.1%)	—	—
	肝機能異常	—	—	1	1 (0.1%)	—	—
臨床検査		11	10 (2.5%)	14	11 (1.6%)	18	14 (2.5%)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	2 (0.5%)	1	1 (0.1%)	4	4 (0.7%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1 (0.3%)	1	1 (0.1%)	4	4 (0.7%)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1 (0.3%)	2	2 (0.3%)	—	—
	血中尿素増加	—	—	1	1 (0.1%)	—	—
	尿中ブドウ糖陽性	—	—	2[a]	2 (0.3%)	2[b]	2 (0.4%)
	尿中血陽性	2	2 (0.5%)	1	1 (0.1%)	2	2 (0.4%)
	血小板数減少	1	1 (0.3%)	—	—	—	—
	白血球数増加	—	—	1	1 (0.1%)	—	—
	尿中蛋白陽性	4	4 (1.0%)	2	2 (0.3%)	2	2 (0.4%)
	血中アルカリホスファターゼ増加	—	—	—	—	1	1 (0.2%)
	リンパ球形態異常	—	—	1	1 (0.1%)	—	—
	尿中ウロビリノーゲン増加	—	—	1	1 (0.1%)	1	1 (0.2%)
	肝機能検査値上昇	—	—	1	1 (0.1%)	2	2 (0.4%)
筋骨格系および結合組織障害		—	—	—	—	1	1 (0.2%)
	筋痙縮	—	—	—	—	1	1 (0.2%)
神経系障害		3	3 (0.8%)	52	52 (7.8%)	49	47 (8.4%)
	浮動性めまい	—	—	—	—	1	1 (0.2%)
	頭痛	1	1 (0.3%)	—	—	1	1 (0.2%)
	感覚鈍麻	—	—	—	—	1	1 (0.2%)
	傾眠	2[c]	2 (0.5%)	52[d]	52 (7.8%)	46	46 (8.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1	1 (0.3%)	—	—	—	—
	口腔咽頭痛	1	1 (0.3%)	—	—	—	—
皮膚および皮下組織障害		1	1 (0.3%)	1	1 (0.1%)	—	—
	発疹	1	1 (0.3%)	1	1 (0.1%)	—	—

MedDRA/J Ver.19.1
a : 導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む
b : 導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む
c : 導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む
d : 導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

［5.3.5.3.1　統合解析結果　表 6.1.3 を改変］

表 2.7.4.7-8　国内臨床試験における発現時期別の有害事象発現状況（1/5）

	ルパタジン群							
	2 週以下 (N = 1059)		2 週超 12 週以下 (N = 293)		12 週超 26 週以下 (N = 242)		26 週超 52 週以下 (N = 215)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体	196	166 (15.7%)	140	107 (36.5%)	132	84 (34.7%)	201	110 (51.2%)
SOC　PT								
血液およびリンパ系障害	－	－	1	1 (0.3%)	－	－	－	－
リンパ節症	－	－	1	1 (0.3%)	－	－	－	－
心臓障害	－	－	1	1 (0.3%)	－	－	－	－
心血管障害	－	－	1	1 (0.3%)	－	－	－	－
耳および迷路障害	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
耳鳴	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
眼障害	－	－	3	2 (0.7%)	2	2 (0.8%)	1	1 (0.5%)
眼精疲労	－	－	1	1 (0.3%)	－	－	－	－
霰粒腫	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
結膜出血	－	－	1	1 (0.3%)	－	－	－	－
眼痛	－	－	－	－	1	1 (0.4%)	－	－
緑内障	－	－	1	1 (0.3%)	－	－	－	－
眼そう痒症	－	－	－	－	1	1 (0.4%)	－	－
胃腸障害	10	8 (0.8%)	7	6 (2.0%)	12	10 (4.1%)	17	15 (7.0%)
腹部不快感	3	2 (0.2%)	－	－	1	1 (0.4%)	－	－
腹痛	2	2 (0.2%)	－	－	1	1 (0.4%)	1	1 (0.5%)
上腹部痛	－	－	－	－	1	1 (0.4%)	－	－
口角口唇炎	－	－	1	1 (0.3%)	－	－	1	1 (0.5%)
便秘	1	1 (0.1%)	1	1 (0.3%)	1	1 (0.4%)	2	1 (0.5%)
齲歯	2	2 (0.2%)	2	2 (0.7%)	－	－	1	1 (0.5%)
下痢	1	1 (0.1%)	1	1 (0.3%)	－	－	1	1 (0.5%)
口内乾燥	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	－	－
胃炎	－	－	－	－	1	1 (0.4%)	3	3 (1.4%)
胃食道逆流性疾患	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
胃腸炎	－	－	1	1 (0.3%)	3	2 (0.8%)	3	3 (1.4%)
歯肉炎	－	－	－	－	2	1 (0.4%)	1	1 (0.5%)
舌炎	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
口唇乾燥	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
悪心	－	－	－	－	1	1 (0.4%)	－	－
歯周病	－	－	－	－	1	1 (0.4%)	－	－
口内炎	－	－	1	1 (0.3%)	－	－	－	－
口唇のひび割れ	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	11	11 (1.0%)	7	6 (2.0%)	－	－	1	1 (0.5%)
疲労	－	－	1	1 (0.3%)	－	－	－	－
異常感	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
倦怠感	7	7 (0.7%)	1	1 (0.3%)	－	－	－	－
末梢性浮腫	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	－	－
発熱	－	－	1	1 (0.3%)	－	－	－	－
口渇	3	3 (0.3%)	4	4 (1.4%)	－	－	－	－
肝胆道系障害	－	－	1	1 (0.3%)	－	－	1	1 (0.5%)
肝機能異常	－	－	1	1 (0.3%)	－	－	－	－
薬物性肝障害	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)

MedDRA/J Ver.19.1

表 2.7.4.7-8　国内臨床試験における発現時期別の有害事象発現状況（2/5）

	ルパタジン群							
	2 週以下 (N = 1059)		2 週超 12 週以下 (N = 293)		12 週超 26 週以下 (N = 242)		26 週超 52 週以下 (N = 215)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体	196	166 (15.7%)	140	107 (36.5%)	132	84 (34.7%)	201	110 (51.2%)
SOC　PT								
免疫系障害	－	－	－	－	－	－	4	4 (1.9%)
食物アレルギー	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
過敏症	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
季節性アレルギー	－	－	－	－	－	－	2	2 (0.9%)
感染症および寄生虫症	24	23 (2.2%)	43	39 (13.3%)	58	45(18.6%)	107	74 (34.4%)
膿瘍	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
膿疱性ざ瘡	－	－	1	1 (0.3%)	1	1 (0.4%)	2	2 (0.9%)
急性副鼻腔炎	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
気管支炎	－	－	－	－	1	1 (0.4%)	2	2 (0.9%)
蜂巣炎	－	－	1	1 (0.3%)	－	－	－	－
結膜炎	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
膀胱炎	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
眼膿瘍	－	－	1	1 (0.3%)	－	－	－	－
毛包炎	－	－	1	1 (0.3%)	4	4 (1.7%)	3	2 (0.9%)
せつ	－	－	1	1 (0.3%)	－	－	1	1 (0.5%)
胃腸炎	1	1 (0.1%)	1	1 (0.3%)	－	－	－	－
ウイルス性胃腸炎	－	－	－	－	1	1 (0.4%)	－	－
手足口病	－	－	1	1 (0.3%)	－	－	－	－
単純ヘルペス	－	－	1	1 (0.3%)	－	－	1	1 (0.5%)
帯状疱疹	－	－	1	1 (0.3%)	－	－	2	2 (0.9%)
膿痂疹	－	－	－	－	1	1 (0.4%)	1	1 (0.5%)
感染	－	－	－	－	1	1 (0.4%)	－	－
インフルエンザ	－	－	2	2 (0.7%)	－	－	8	8 (3.7%)
鼻咽頭炎	14	14 (1.3%)	26	25 (8.5%)	42	32 (13.2%)	69	53 (24.7%)
中耳炎	－	－	1	1 (0.3%)	－	－	－	－
爪囲炎	－	－	－	－	1	1 (0.4%)	2	1 (0.5%)
咽頭炎	－	－	－	－	2	2 (0.8%)	－	－
鼻炎	－	－	1	1 (0.3%)	－	－	－	－
副鼻腔炎	－	－	1	1 (0.3%)	－	－	1	1 (0.5%)
股部白癬	－	－	1	1 (0.3%)	－	－	－	－
足部白癬	－	－	－	－	1	1 (0.4%)	－	－
扁桃炎	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
上気道感染	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	－	－
腟感染	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	－	－
外陰部腟カンジダ症	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	－	－
肛門膿瘍	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	－	－
アデノイド咽頭炎	－	－	－	－	1	1 (0.4%)	－	－
膿痂疹性湿疹	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
感染性腸炎	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	－	－
ダニ皮膚炎	－	－	－	－	1	1 (0.4%)	－	－
口腔ヘルペス	－	－	2	2 (0.7%)	－	－	7	6 (2.8%)
ノロウイルス性胃腸炎	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	－	－
鼻ヘルペス	－	－	－	－	1	1 (0.4%)	2	1 (0.5%)

MedDRA/J Ver.19.1

表 2.7.4.7-8　国内臨床試験における発現時期別の有害事象発現状況（3/5）

	ルパタジン群							
	2 週以下 (N = 1059)		2 週超 12 週以下 (N = 293)		12 週超 26 週以下 (N = 242)		26 週超 52 週以下 (N = 215)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体	196	166 (15.7%)	140	107 (36.5%)	132	84 (34.7%)	201	110 (51.2%)
SOC PT								
傷害、中毒および処置合併症	2	2 (0.2%)	11	8 (2.7%)	11	11 (4.5%)	8	7 (3.3%)
節足動物刺傷	－	－	8	5 (1.7%)	9	9 (3.7%)	3	3 (1.4%)
顔面骨骨折	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
足骨折	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
靭帯捻挫	－	－	－	－	1	1 (0.4%)	－	－
擦過傷	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
挫傷	－	－	1	1 (0.3%)	1	1 (0.4%)	2	2 (0.9%)
創傷	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	－	－
熱傷	－	－	1	1 (0.3%)	－	－	－	－
骨端損傷	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	－	－
会陰損傷	－	－	1	1 (0.3%)	－	－	－	－
臨床検査	43	34 (3.2%)	10	8 (2.7%)	4	4 (1.7%)	11	10 (4.7%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	5 (0.5%)	1	1 (0.3%)	－	－	－	－
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	6 (0.6%)	1	1 (0.3%)	－	－	－	－
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	10	10 (0.9%)	3	3 (1.0%)	3	3 (1.2%)	6	6 (2.8%)
血中尿素増加	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	－	－
好酸球数増加	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
尿中ブドウ糖陽性	5	5 (0.5%)	1	1 (0.3%)	－	－	－	－
尿中血陽性	4	4 (0.4%)	－	－	1	1 (0.4%)	－	－
白血球数増加	－	－	1	1 (0.3%)	－	－	－	－
尿中蛋白陽性	7	7 (0.7%)	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	－	－
リンパ球形態異常	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	－	－
尿中ウロビリノーゲン増加	2	2 (0.2%)	1	1 (0.3%)	－	－	－	－
肝機能検査値上昇	－	－	2	2(0.7%)	－	－	2	2 (0.9%)
代謝および栄養障害	－	－	－	－	1	1 (0.4%)	1	1 (0.5%)
脱水	－	－	－	－	1	1 (0.4%)	－	－
高コレステロール血症	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
筋骨格系および結合組織障害	4	4 (0.4%)	8	7 (2.4%)	9	8 (3.3%)	7	7 (3.3%)
関節痛	1	1 (0.1%)	1	1 (0.3%)	3	3 (1.2%)	－	－
背部痛	1	1 (0.1%)	3	3 (1.0%)	2	2 (0.8%)	1	1 (0.5%)
筋膜炎	－	－	1	1 (0.3%)	－	－	1	1 (0.5%)
筋痙縮	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	－	－

MedDRA/J Ver.19.1

表 2.7.4.7-8　国内臨床試験における発現時期別の有害事象発現状況（4/5）

	ルパタジン群							
	2 週以下 (N = 1059)		2 週超 12 週以下 (N = 293)		12週超26週以下 (N = 242)		26 週超 52 週以下 (N = 215)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体	196	166 (15.7%)	140	107 (36.5%)	132	84 (34.7%)	201	110 (51.2%)
SOC　PT								
筋肉痛	－	－	2	1 (0.3%)	3	3 (1.2%)	－	－
頚部痛	－	－	－	－	1	1 (0.4%)	1	1 (0.5%)
変形性関節症	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
四肢痛	－	－	1	1 (0.3%)	－	－	－	－
関節周囲炎	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
腱炎	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
椎間板突出	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
筋骨格硬直	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	－	－
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	1 (0.1%)	3	3 (1.0%)	4	4 (1.7%)	2	2 (0.9%)
皮膚乳頭腫	1	1 (0.1%)	3	3 (1.0%)	3	3 (1.2%)	2	2 (0.9%)
線維性組織球腫	－	－	－	－	1	1 (0.4%)	－	－
神経系障害	88	86 (8.1%)	21	21 (7.2%)	4	4 (1.7%)	7	6 (2.8%)
自律神経失調	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
浮動性めまい	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
頭痛	3	3 (0.3%)	4	4 (1.4%)	2	2 (0.8%)	4	3 (1.4%)
感覚鈍麻	1	1 (0.1%)	2	2 (0.7%)	－	－	－	－
痙攣発作	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
傾眠	83	83 (7.8%)	15	15 (5.1%)	2	2 (0.8%)	－	－
妊娠、産褥および周産期の状態	－	－	1	1 (0.3%)	－	－	－	－
妊娠	－	－	1	1 (0.3%)	－	－	－	－
腎および尿路障害	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
水腎症	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
頻尿	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	－	－
生殖系および乳房障害	1	1 (0.1%)	－	－	1	1 (0.4%)	4	3 (1.4%)
月経困難症	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	2	1 (0.5%)
不規則月経	－	－	－	－	1	1 (0.4%)	－	－
卵巣嚢胞	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
性器出血	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	3 (0.3%)	6	6 (2.0%)	2	2 (0.8%)	2	2 (0.9%)
喘息	－	－	2	2 (0.7%)	1	1 (0.4%)	－	－
咳嗽	1	1 (0.1%)	2	2 (0.7%)	－	－	－	－
鼻出血	1	1 (0.1%)	1	1 (0.3%)	－	－	－	－
アレルギー性鼻炎	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
上気道の炎症	－	－	1	1 (0.3%)	1	1 (0.4%)	1	1 (0.5%)
口腔咽頭痛	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	－	－
皮膚および皮下組織障害	8	8 (0.8%)	17	16 (5.5%)	24	23 (9.5%)	26	21 (9.8%)
ざ瘡	1	1 (0.1%)	1	1 (0.3%)	4	4 (1.7%)	1	1 (0.5%)
円形脱毛症	－	－	1	1 (0.3%)	－	－	1	1 (0.5%)
皮膚嚢腫	－	－	－	－	2	2 (0.8%)	3	3 (1.4%)

MedDRA/J Ver.19.1

表 2.7.4.7-8　国内臨床試験における発現時期別の有害事象発現状況（5/5）

	ルパタジン群							
	2 週以下 (N = 1059)		2 週超 12 週以下 (N = 293)		12 週超 26 週以下 (N = 242)		26 週超 52 週以下 (N = 215)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体	196	166 (15.7%)	140	107 (36.5%)	132	84 (34.7%)	201	110 (51.2%)
SOC　PT								
皮膚炎	－	－	－	－	2	2 (0.8%)	3	1 (0.5%)
アトピー性皮膚炎	－	－	1	1 (0.3%)	1	1 (0.4%)	－	－
接触皮膚炎	1	1 (0.1%)	3	3 (1.0%)	2	2 (0.8%)	6	6 (2.8%)
薬疹	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
皮膚乾燥	－	－	－	－	1	1 (0.4%)	2	2 (0.9%)
異汗性湿疹	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	－	－
湿疹	4	4 (0.4%)	8	8 (2.7%)	5	5 (2.1%)	5	4 (1.9%)
皮膚肉芽腫	－	－	1	1 (0.3%)	1	1 (0.4%)	－	－
嵌入爪	－	－	－	－	1	1 (0.4%)	－	－
汗疹	－	－	2	2 (0.7%)	2	2 (0.8%)	－	－
発疹	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	－	－
酒さ	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
皮膚びらん	－	－	－	－	1	1 (0.4%)	－	－
日光皮膚炎	－	－	－	－	1	1 (0.4%)	－	－
蕁麻疹	－	－	－	－	1	1 (0.4%)	－	－
乾皮症	－	－	－	－	－	－	2	2 (0.9%)
手皮膚炎	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)

MedDRA/J Ver.19.1

［5.3.5.3.1　統合解析結果　表 6.1.7 を引用］

表 2.7.4.7-9　国内臨床試験における発現時期別の副作用発現状況

		ルパタジン群							
		2 週以下 (N = 1059)		2 週超 12 週以下 (N = 293)		12 週超 26 週以下 (N = 242)		26 週超 52 週以下 (N = 215)	
		件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体		127	111 (10.5%)	25	23 (7.8%)	3	2 (0.8%)	3	2 (0.9%)
SOC	PT								
胃腸障害		3	3 (0.3%)	2	2 (0.7%)	1	1 (0.4%)	2	1 (0.5%)
	腹部不快感	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	－	－
	便秘	1	1 (0.1%)	1	1 (0.3%)	1	1 (0.4%)	2	1 (0.5%)
	下痢	－	－	1	1 (0.3%)	－	－	－	－
	口内乾燥	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	－	－
一般・全身障害および投与部位の状態		10	10 (0.9%)	4	4 (1.4%)	－	－	－	－
	倦怠感	6	6 (0.6%)	－	－	－	－	－	－
	末梢性浮腫	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	－	－
	口渇	3	3 (0.3%)	4	4 (1.4%)	－	－	－	－
肝胆道系障害		－	－	1	1 (0.3%)	－	－	－	－
	肝機能異常	－	－	1	1 (0.3%)	－	－	－	－
臨床検査		28	21 (2.0%)	3	3 (1.0%)	－	－	1	1 (0.5%)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	5 (0.5%)	－	－	－	－	－	－
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	5 (0.5%)	－	－	－	－	－	－
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	2 (0.2%)	－	－	－	－	－	－
	血中尿素増加	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	－	－
	尿中ブドウ糖陽性	4	4 (0.4%)	－	－	－	－	－	－
	尿中血陽性	3	3 (0.3%)	－	－	－	－	－	－
	白血球数増加	－	－	1	1 (0.3%)	－	－	－	－
	尿中蛋白陽性	4	4 (0.4%)	－	－	－	－	－	－
	血中アルカリホスファターゼ増加	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	－	－
	リンパ球形態異常	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	－	－
	尿中ウロビリノーゲン増加	2	2 (0.2%)	－	－	－	－	－	－
	肝機能検査値上昇	－	－	2	2 (0.7%)	－	－	1	1 (0.5%)
筋骨格系および結合組織障害		1	1 (0.1%)	－	－	－	－	－	－
	筋痙縮	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	－	－
神経系障害		84	82 (7.7%)	15	15 (5.1%)	2	2 (0.8%)	－	－
	浮動性めまい	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	－	－
	頭痛	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	－	－
	感覚鈍麻	－	－	1	1 (0.3%)	－	－	－	－
	傾眠	82	82 (7.7%)	14	14 (4.8%)	2	2 (0.8%)	－	－
皮膚および皮下組織障害		1	1 (0.1%)	－	－	－	－	－	－
	発疹	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	－	－

MedDRA/J Ver.19.1

［5.3.5.3.1　統合解析結果　表 6.1.8 を引用］

表 2.7.4.7-10　併合解析の対象とした海外臨床試験におけるルパタジン各用量群及びプラセボ群の発現率＞1%の有害事象（1/7）

SOC／PT		プラセボ (N = 1447)	ルパタジン 2 mg (N = 6)	ルパタジン 2.5 mg (N = 77)	ルパタジン 5 mg (N = 156)	ルパタジン 10 mg (N = 2141)	ルパタジン 20 mg (N = 1104)	ルパタジン 40 mg (N = 79)	ルパタジン 60 mg (N = 8)	ルパタジン 80 mg (N = 38)	ルパタジン 100 mg (N = 49)
感染症および寄生虫症											
細菌尿	N	－	1	－	－	－	－	－	－	－	－
	%	－	16.67	－	－	－	－	－	－	－	－
気管支炎	N	1	－	－	3	－	1	－	－	－	－
	%	0.07	－	－	1.92	－	0.09	－	－	－	－
鼻咽頭炎（Cold symptoms）	N	50	－	－	1	61	21	3	－	－	－
	%	3.46	－	－	0.64	2.85	1.90	3.80	－	－	－
インフルエンザ（Flu）	N	14	－	1	－	21	3	－	－	－	－
	%	0.97	－	1.30	－	0.98	0.27	－	－	－	－
歯肉炎	N	－	－	1	－	1	－	－	－	－	－
	%	－	－	1.30	－	0.05	－	－	－	－	－
膿痂疹	N	－	－	1	1	－	－	－	－	－	－
	%	－	－	0.30	0.64	－	－	－	－	－	－
インフルエンザ（Influenza）	N	2	－	2	4	－	－	－	－	－	－
	%	0.14	－	2.60	2.56	－	－	－	－	－	－
鼻咽頭炎（Nasopharyngitis）	N	2	－	2	1	－	－	－	－	－	－
	%	0.14	－	2.60	0.64	－	－	－	－	－	－
外耳炎	N	1	－	－	3	6	－	－	－	－	－
	%	0.07	－	－	1.92	0.28	－	－	－	－	－
咽頭炎	N	11	－	1	3	13	4	－	－	－	－
	%	0.76	－	1.30	1.92	0.61	0.36	－	－	－	－
副鼻腔炎	N	5	－	－	－	11	4	1	－	－	－
	%	0.35	－	－	－	0.51	0.36	1.27	－	－	－
扁桃炎	N	5	－	2	1	23	1	－	－	－	－
	%	0.35	－	2.60	0.64	1.07	0.09	－	－	－	－

表 2.7.4.7-10 併合解析の対象とした海外臨床試験におけるルパタジン各用量群及びプラセボ群の発現率＞1%の有害事象（2/7）

SOC／PT		プラセボ (N = 1447)	ルパタジン 2 mg (N = 6)	ルパタジン 2.5 mg (N = 77)	ルパタジン 5 mg (N = 156)	ルパタジン 10 mg (N = 2141)	ルパタジン 20 mg (N = 1104)	ルパタジン 40 mg (N = 79)	ルパタジン 60 mg (N = 8)	ルパタジン 80 mg (N = 38)	ルパタジン 100 mg (N = 49)
上気道感染	N	10	－	3	5	12	4	4	－	－	－
	%	0.69	－	3.90	3.21	0.56	0.36	5.06	－	－	－
尿路感染	N	4	－	1	－	6	－	－	－	－	－
	%	0.28	－	1.30	－	0.28	－	－	－	－	－
創傷感染	N	－	－	－	－	－	－	1	－	－	－
	%	－	－	－	－	－	－	0.27	－	－	－
血液およびリンパ系障害											
好酸球増加症	N	1	－	－	2	1	－	－	－	－	－
	%	0.07	－	－	1.28	0.05	－	－	－	－	－
リンパ節症	N	3	－	－	2	2	1	－	－	－	－
	%	0.21	－	－	1.28	0.09	0.09	－	－	－	－
大赤血球症	N	1	－	1	－	－	－	－	－	－	－
	%	0.07	－	1.30	－	－	－	－	－	－	－
免疫系障害											
季節性アレルギー	N	2	－	－	2	－	－	－	－	－	－
	%	0.14	－	－	1.28	－	－	－	－	－	－
精神障害											
抑うつ気分	N	－	－	1	－	－	1	－	－	－	－
	%	－	－	1.30	－	－	0.09	－	－	－	－
易刺激性	N	1	－	1	－	6	5	－	－	－	－
	%	0.07	－	1.30	－	0.28	0.45	－	－	－	－
神経系障害											
浮動性めまい	N	23	－	－	3	40	18	－	－	－	－
	%	1.59	－	－	1.92	1.87	1.63	－	－	－	－
頭痛	N	314	2	19	49	472	193	12	2	1	11
	%	21.70	33.33	24.68	31.41	22.05	17.48	15.19	25.00	2.63	22.45
傾眠	N	67	－	1	9	250	186	3	1	6	34
	%	4.63	－	1.30	5.77	11.68	16.85	3.80	12.50	15.79	69.39

表 2.7.4.7-10　併合解析の対象とした海外臨床試験におけるルパタジン各用量群及びプラセボ群の発現率＞1%の有害事象（3/7）

SOC／PT		プラセボ (N = 1447)	ルパタジン 2 mg (N = 6)	ルパタジン 2.5 mg (N = 77)	ルパタジン 5 mg (N = 156)	ルパタジン 10 mg (N = 2141)	ルパタジン 20 mg (N = 1104)	ルパタジン 40 mg (N = 79)	ルパタジン 60 mg (N = 8)	ルパタジン 80 mg (N = 38)	ルパタジン 100 mg (N = 49)
失神	N	1	－	－	－	2	1	－	－	－	1
	%	0.07	－	－	－	0.09	0.09	－	－	－	2.04
眼障害											
眼痛	N	5	－	－	1	8	－	1	－	－	－
	%	0.35	－	－	0.64	0.37	－	1.27	－	－	－
眼そう痒症	N	－	－	2	－	7	3	－	－	－	－
	%	－	－	2.60	－	0.33	0.27	－	－	－	－
耳および迷路障害											
耳痛	N	7	－	－	2	13	8	－	－	－	－
	%	0.48	－	－	1.28	0.61	0.72	－	－	－	－
呼吸器、胸郭および縦隔障害											
アレルギー性鼻炎	N	1	－	－	－	－	1	1	－	－	－
	%	0.07	－	－	－	－	0.09	1.27	－	－	－
喘息	N	20	－	2	2	24	2	－	－	－	－
	%	1.38	－	2.60	1.28	1.12	0.18	－	－	－	－
気管支痙攣	N	8	－	1	1	5	1	－	－	－	－
	%	0.55	－	1.30	0.64	0.23	0.09	－	－	－	－
鼻咽頭炎（Cold symptoms）	N	14	－	－	1	38	1	－	－	－	－
	%	0.97	－	－	0.64	1.77	0.09	－	－	－	－
咳嗽	N	41	－	2	8	64	30	－	－	－	－
	%	2.83	－	2.60	5.13	2.99	2.72	－	－	－	－
呼吸困難	N	19	－	－	2	21	6	－	－	－	－
	%	1.31	－	－	1.28	0.98	0.54	－	－	－	－
鼻出血	N	23	－	2	3	19	17	－	－	－	－
	%	1.59	－	2.60	1.92	0.89	1.54	－	－	－	－
鼻閉	N	12	－	2	－	26	3	－	－	－	1
	%	0.83	－	2.60	－	1.21	0.27	－	－	－	2.04

表 2.7.4.7-10　併合解析の対象とした海外臨床試験におけるルパタジン各用量群及びプラセボ群の発現率＞1%の有害事象（4/7）

SOC／PT		プラセボ (N = 1447)	ルパタジン 2 mg (N = 6)	ルパタジン 2.5 mg (N = 77)	ルパタジン 5 mg (N = 156)	ルパタジン 10 mg (N = 2141)	ルパタジン 20 mg (N = 1104)	ルパタジン 40 mg (N = 79)	ルパタジン 60 mg (N = 8)	ルパタジン 80 mg (N = 38)	ルパタジン 100 mg (N = 49)
鼻部不快感	N	4	－	－	2	9	8	1	－	－	－
	%	0.28	－	－	1.28	0.42	0.72	1.27	－	－	－
鼻部障害	N	1	－	1	－	－	－	－	－	－	－
	%	0.07	－	1.30	－	－	－	－	－	－	－
咽頭炎	N	17	－	4	5	30	17	1	－	－	－
	%	1.17	－	5.19	3.21	1.40	1.54	1.27	－	－	－
上気道咳症候群	N	1	－	2	－	－	－	－	－	－	－
	%	0.07	－	2.60	－	－	－	－	－	－	－
鼻炎	N	14	－	2	4	19	13	2	－	－	－
	%	0.97	－	2.60	2.56	0.89	1.18	2.53	－	－	－
鼻漏	N	8	－	－	1	21	10	5	－	－	－
	%	0.55	－	－	0.64	0.98	0.91	6.33	－	－	－
咽喉刺激感	N	4	－	－	－	10	3	1	－	－	－
	%	0.28	－	－	－	0.47	0.27	1.27	－	－	－
口腔咽頭痛	N	21	－	－	1	41	8	－	－	－	－
	%	1.45	－	－	0.64	1.91	0.72	－	－	－	－
喘鳴	N	7	－	1	1	9	2	－	－	－	－
	%	0.48	－	1.30	0.64	0.42	0.18	－	－	－	－
胃腸障害											
腹痛	N	1	－	1	4	－	－	－	－	－	－
	%	0.07	－	1.30	2.56	－	－	－	－	－	－
腹痛	N	17	－	2	2	27	14	－	－	－	－
	%	1.17	－	2.60	1.28	1.26	1.27	－	－	－	－
便秘	N	3	－	1	－	10	3	－	－	－	－
	%	0.21	－	1.30	－	0.47	0.27	－	－	－	－
下痢	N	15	－	2	5	45	10	－	－	－	－
	%	1.04	－	2.60	3.21	2.10	0.91	－	－	－	－
口内乾燥	N	8	－	1	1	34	21	－	－	－	1
	%	0.55	－	1.30	0.64	1.59	1.90	－	－	－	2.04

表 2.7.4.7-10　併合解析の対象とした海外臨床試験におけるルパタジン各用量群及びプラセボ群の発現率＞1%の有害事象（5/7）

SOC／PT		プラセボ (N = 1447)	ルパタジン 2 mg (N = 6)	ルパタジン 2.5 mg (N = 77)	ルパタジン 5 mg (N = 156)	ルパタジン 10 mg (N = 2141)	ルパタジン 20 mg (N = 1104)	ルパタジン 40 mg (N = 79)	ルパタジン 60 mg (N = 8)	ルパタジン 80 mg (N = 38)	ルパタジン 100 mg (N = 49)
消化不良	N	4	－	1	2	29	11	－	－	－	－
	%	0.28	－	1.30	1.28	1.35	1.00	－	－	－	－
心窩部不快感	N	－	－	1	－	1	－	－	－	－	－
	%	－	－	1.30	－	0.05	－	－	－	－	－
上腹部痛	N	26	－	－	1	42	18	1	－	－	－
	%	1.80	－	－	0.64	1.96	1.63	1.27	－	－	－
過敏性腸症候群	N	1	－	1	－	2	1	－	－	－	－
	%	0.07	－	1.30	－	0.09	0.09	－	－	－	－
悪心	N	34	－	1	6	36	17	1	－	－	1
	%	2.35	－	1.30	3.85	1.68	1.54	1.27	－	－	2.04
嚥下痛	N	3	－	－	－	19	2	－	－	－	1
	%	0.21	－	－	－	0.89	0.18	－	－	－	2.04
歯痛	N	16	－	－	1	17	10	－	－	－	－
	%	1.11	－	－	0.64	0.79	0.91	－	－	－	－
嘔吐	N	11	－	－	4	24	7	3	－	1	－
	%	0.76	－	－	2.56	1.12	0.63	3.80	－	2.63	－
皮膚および皮下組織障害											
挫傷	N	1	－	1	－	1	－	－	－	－	－
	%	0.07	－	1.30	－	0.05	－	－	－	－	－
湿疹	N	4	－	1	5	9	2	－	－	－	－
	%	0.28	－	1.30	3.21	0.42	0.18	－	－	－	－
そう痒症	N	13	－	－	2	8	1	1	－	－	－
	%	0.90	－	－	1.28	0.37	0.09	1.27	－	－	－
全身性そう痒症	N	2	－	－	－	－	1	1	－	－	－
	%	0.14	－	－	－	－	0.09	1.27	－	－	－
発疹	N	9	－	1	1	10	3	－	－	－	－
	%	0.62	－	1.30	0.64	0.47	0.27	－	－	－	－
全身性皮疹	N	－	－	1	－	－	－	－	－	－	－
	%	－	－	1.30	－	－	－	－	－	－	－

表 2.7.4.7-10　併合解析の対象とした海外臨床試験におけるルパタジン各用量群及びプラセボ群の発現率＞1%の有害事象（6/7）

SOC／PT		プラセボ (N = 1447)	ルパタジン 2 mg (N = 6)	ルパタジン 2.5 mg (N = 77)	ルパタジン 5 mg (N = 156)	ルパタジン 10 mg (N = 2141)	ルパタジン 20 mg (N = 1104)	ルパタジン 40 mg (N = 79)	ルパタジン 60 mg (N = 8)	ルパタジン 80 mg (N = 38)	ルパタジン 100 mg (N = 49)
丘疹状蕁麻疹	N	2	－	－	－	1	－	1	－	－	－
	%	0.14	－	－	－	0.05	－	1.27	－	－	－
筋骨格系および結合組織障害											
関節痛	N	7	－	1	1	19	7	－	－	－	1
	%	0.48	－	1.30	0.64	0.89	0.63	－	－	－	2.04
背部痛	N	37	1	1	2	60	31	3	－	－	－
	%	2.56	16.67	1.30	1.28	2.80	2.81	3.80	－	－	－
筋痙縮	N	8	－	1	2	2	1	－	－	－	－
	%	0.55	－	1.30	1.28	0.09	0.09	－	－	－	－
筋骨格痛	N	－	－	1	－	1	1	－	－	－	－
	%	－	－	1.30	－	0.05	0.09	－	－	－	－
筋肉痛	N	10	－	1	－	22	5	－	－	－	－
	%	0.69	－	1.30	－	1.03	0.45	－	－	－	－
頚部痛	N	9	1	－	2	15	4	－	－	－	－
	%	0.62	16.67	－	1.28	0.70	0.36	－	－	－	－
生殖系および乳房障害											
月経困難症	N	27	－	－	－	45	10	－	－	－	1
	%	1.87	－	－	－	2.10	0.91	－	－	－	2.04
月経障害	N	1	－	1	－	1	1	－	－	－	－
	%	0.07	－	1.30	－	0.05	0.09	－	－	－	－
不正子宮出血	N	1	－	1	－	1	1	－	－	－	－
	%	0.07	－	1.30	－	0.05	0.09	－	－	－	－
一般・全身障害および投与部位の状態											
無力症	N	12	－	－	2	46	34	－	－	－	1
	%	0.83	－	－	1.28	2.15	3.08	－	－	－	2.04
胸部不快感	N	2	－	1	3	7	3	－	－	－	－
	%	0.14	－	1.30	1.92	0.33	0.27	－	－	－	－
疲労（Fatigue）	N	－	－	1	1	－	－	－	－	－	－
	%	－	－	1.30	0.64	－	－	－	－	－	－

表 2.7.4.7-10　併合解析の対象とした海外臨床試験におけるルパタジン各用量群及びプラセボ群の発現率＞1%の有害事象（7/7）

SOC／PT		プラセボ (N = 1447)	ルパタジン 2 mg (N = 6)	ルパタジン 2.5 mg (N = 77)	ルパタジン 5 mg (N = 156)	ルパタジン 10 mg (N = 2141)	ルパタジン 20 mg (N = 1104)	ルパタジン 40 mg (N = 79)	ルパタジン 60 mg (N = 8)	ルパタジン 80 mg (N = 38)	ルパタジン 100 mg (N = 49)
冷感	N	1	－	－	－	2	－	1	－	－	－
	%	0.07	－	－	－	0.09	－	1.27	－	－	－
不明確な障害	N	2	－	－	－	－	1	1	－	－	－
	%	0.14	－	－	－	－	0.09	1.27	－	－	－
嗜眠	N	1	－	2	1	1	3	－	－	－	－
	%	0.07	－	2.60	0.64	0.05	0.27	－	－	－	－
発熱	N	20	－	－	3	34	5	－	－	－	－
	%	1.38	－	－	1.92	1.59	0.45	－	－	－	－
疲労（Tiredness）	N	47	－	6	3	110	104	10	－	6	1
	%	3.25	－	7.79	1.92	5.14	9.42	12.66	－	15.79	2.04
臨床検査											
血中アルカリホスファターゼ増加	N	－	－	1	－	1	－	－	－	－	－
	%	－	－	1.30	－	0.05	－	－	－	－	－
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	N	9	－	－	1	14	1	－	1	－	－
	%	0.62	－	－	0.64	0.65	0.09	－	12.50	－	－
肝機能検査異常	N	3	－	－	－	5	5	1	－	－	－
	%	0.21	－	－	－	0.23	0.45	1.27	－	－	－
傷害、中毒および処置合併症											
カテーテル留置部位関連反応	N	－	－	－	－	－	－	1	－	－	－
	%	－	－	－	－	－	－	1.27	－	－	－
靭帯捻挫	N	3	－	－	1	5	1	1	－	－	－
	%	0.21	－	－	0.64	0.23	0.09	1.27	－	－	－
水疱	N	－	－	1	－	－	－	－	－	－	－
	%	－	－	1.30	－	－	－	－	－	－	－

表 2.7.4.7-11　併合解析の対象とした海外臨床試験におけるルパタジン各用量群及びプラセボ群の発現率＞1%の有害事象の 100 人・年当たりの発現例数（1/4）

SOC／PT	プラセボ （N = 1447） 例数	ルパタジン 2 mg （N = 6） 例数	ルパタジン 2.5 mg （N = 77） 例数	ルパタジン 5 mg （N = 156） 例数	ルパタジン 10 mg （N = 2141） 例数	ルパタジン 20 mg （N = 1104） 例数	ルパタジン 40 mg （N = 79） 例数	ルパタジン 60 mg （N = 8） 例数	ルパタジン 80 mg （N = 38） 例数	ルパタジン 100 mg （N = 49） 例数
感染症および寄生虫症										
細菌尿	－	6083.33	－	－	－	－	－	－	－	－
気管支炎	0.90	－	－	38.35	－	1.77	－	－	－	－
鼻咽頭炎（Cold symptoms）	44.97	－	－	12.78	16.00	37.27	725.17	－	－	－
インフルエンザ（Flu）	12.59	－	33.55	－	5.51	5.32	－	－	－	－
歯肉炎	－	－	33.55	－	0.26	－	－	－	－	－
膿痂疹	－	－	33.55	12.78	－	－	－	－	－	－
インフルエンザ（Influenza）	1.80	－	67.10	51.14	－	－	－	－	－	－
鼻咽頭炎（Nasopharyngitis）	1.80	－	67.10	12.78	－	－	－	－	－	－
外耳炎	0.90	－	－	38.35	1.57	－	－	－	－	－
咽頭炎	9.89	－	33.55	38.35	3.41	7.10	－	－	－	－
副鼻腔炎	4.50	－	－	－	2.88	7.10	241.72	－	－	－
扁桃炎	4.50	－	67.10	12.78	6.03	1.77	－	－	－	－
上気道感染	8.99	－	100.64	63.92	3.15	7.10	966.89	－	－	－
尿路感染	3.60	－	33.55	－	1.57	－	－	－	－	－
創傷感染	－	－	－	－	－	－	241.72	－	－	－
血液およびリンパ系障害										
好酸球増加症	0.90	－	－	25.57	0.26	－	－	－	－	－
リンパ節症	2.70	－	－	25.57	0.52	1.77	－	－	－	－
大赤血球症	0.90	－	33.55	－	－	－	－	－	－	－
免疫系障害										
季節性アレルギー	1.80	－	－	25.57	－	－	－	－	－	－
精神障害										
抑うつ気分	－	－	33.55	－	－	1.77	－	－	－	－
易刺激性	0.90	－	33.55	－	1.57	8.87	－	－	－	－

表 2.7.4.7-11 併合解析の対象とした海外臨床試験におけるルパタジン各用量群及びプラセボ群の発現率＞1%の有害事象の 100 人・年当たりの発現例数（2/4）

SOC／PT	プラセボ (N = 1447) 例数	ルパタジン 2 mg (N = 6) 例数	ルパタジン 2.5 mg (N = 77) 例数	ルパタジン 5 mg (N = 156) 例数	ルパタジン 10 mg (N = 2141) 例数	ルパタジン 20 mg (N = 1104) 例数	ルパタジン 40 mg (N = 79) 例数	ルパタジン 60 mg (N = 8) 例数	ルパタジン 80 mg (N = 38) 例数	ルパタジン 100 mg (N = 49) 例数
神経系障害										
浮動性めまい	20.69	－	－	38.35	10.49	31.94	－	－	－	－
頭痛	282.41	12166.67	637.41	626.44	123.77	342.51	2900.66	1520.83	467.95	1586.96
傾眠	60.26	－	33.55	115.06	65.56	330.09	725.17	760.42	2807.69	4905.14
失神	0.90	－	－	－	0.52	1.77	－	－	－	144.27
眼障害										
眼痛	4.50	－	－	12.78	2.10	－	241.72	－	－	－
眼そう痒症	－	－	67.10	－	1.84	5.32	－	－	－	－
耳および迷路障害										
耳痛	6.30	－	－	25.57	3.41	14.20	－	－	－	－
呼吸器、胸郭および縦隔障害										
アレルギー性鼻炎	0.90	－	－	－	－	1.77	241.72	－	－	－
喘息	17.99	－	67.10	25.57	6.29	3.55	－	－	－	－
気管支痙攣	7.20	－	33.55	12.78	1.31	1.77	－	－	－	－
鼻咽頭炎（Cold symptoms）	12.59	－	－	12.78	9.96	1.77	－	－	－	－
咳嗽	36.88	－	67.10	102.28	16.78	53.24	－	－	－	－
呼吸困難	17.09	－	－	25.57	5.51	10.65	－	－	－	－
鼻出血	20.69	－	67.10	38.35	4.98	30.17	－	－	－	－
鼻閉	10.79	－	67.10	－	6.82	5.32	－	－	－	144.27
鼻部不快感	3.60	－	－	25.57	2.36	14.20	241.72	－	－	－
鼻部障害	0.90	－	33.55	－	－	－	－	－	－	－
咽頭炎	15.29	－	134.19	63.92	7.87	30.17	241.72	－	－	－
上気道咳症候群	0.90	－	67.10	－	－	－	－	－	－	－
鼻炎	12.59	－	67.10	51.14	4.98	23.07	483.44	－	－	－
鼻漏	7.20	－	－	12.78	5.51	17.75	1208.61	－	－	－
咽喉刺激感	3.60	－	－	－	2.62	5.32	241.72	－	－	－
口腔咽頭痛	18.89	－	－	12.78	10.75	14.20	－	－	－	－

表 2.7.4.7-11　併合解析の対象とした海外臨床試験におけるルパタジン各用量群及びプラセボ群の発現率＞1%の有害事象の 100 人・年当たりの発現例数（3/4）

SOC／PT	プラセボ (N = 1447) 例数	ルパタジン 2 mg (N = 6) 例数	ルパタジン 2.5 mg (N = 77) 例数	ルパタジン 5 mg (N = 156) 例数	ルパタジン 10 mg (N = 2141) 例数	ルパタジン 20 mg (N = 1104) 例数	ルパタジン 40 mg (N = 79) 例数	ルパタジン 60 mg (N = 8) 例数	ルパタジン 80 mg (N = 38) 例数	ルパタジン 100 mg (N = 49) 例数
喘鳴	6.30	－	33.55	12.78	2.36	3.55	－	－	－	－
胃腸障害										
腹痛	0.90	－	33.55	51.14	－	－	－	－	－	－
腹痛	15.29	－	67.10	25.57	7.08	24.85	－	－	－	－
便秘	2.70	－	33.55	－	2.62	5.32	－	－	－	－
下痢	13.49	－	67.10	63.92	11.80	17.75	－	－	－	－
口内乾燥	7.20	－	33.55	12.78	8.92	37.27	－	－	－	144.27
消化不良	3.60	－	33.55	25.57	7.60	19.52	－	－	－	－
心窩部不快感	－	－	33.55	－	0.26	－	－	－	－	－
上腹部痛	23.38	－	－	12.78	11.01	31.94	241.72	－	－	－
過敏性腸症候群	0.90	－	33.55	－	0.52	1.77	－	－	－	－
悪心	30.58	－	33.55	76.71	9.44	30.17	241.72	－	－	144.27
嚥下痛	2.70	－	－	－	4.98	3.55	－	－	－	144.27
歯痛	14.39	－	－	12.78	4.46	17.75	－	－	－	－
嘔吐	9.89	－	－	51.14	6.29	12.42	725.17	－	467.95	－
皮膚および皮下組織障害										
挫傷	0.90	－	33.55	－	0.26	－	－	－	－	－
湿疹	3.60	－	33.55	63.92	2.36	3.55	－	－	－	－
そう痒症	11.69	－	－	25.57	2.10	1.77	241.72	－	－	－
全身性そう痒症	1.80	－	－	－	－	1.77	241.72	－	－	－
発疹	8.09	－	33.55	12.78	2.62	5.32	－	－	－	－
全身性皮疹	－	－	33.55	－	－	－	－	－	－	－
丘疹状蕁麻疹	1.80	－	－	－	0.26	－	241.72	－	－	－
筋骨格系および結合組織障害										
関節痛	6.30	－	33.55	12.78	4.98	12.42	－	－	－	144.27
背部痛	33.28	6083.33	33.55	25.57	15.73	55.02	725.17	－	－	－
筋痙縮	7.20	－	33.55	25.57	0.52	1.77	－	－	－	－

表 2.7.4.7-11　併合解析の対象とした海外臨床試験におけるルパタジン各用量群及びプラセボ群の発現率＞1%の有害事象の 100 人・年当たりの発現例数（4/4）

SOC／PT	プラセボ （N = 1447） 例数	ルパタジン 2 mg （N = 6） 例数	ルパタジン 2.5 mg （N = 77） 例数	ルパタジン 5 mg （N = 156） 例数	ルパタジン 10 mg （N = 2141） 例数	ルパタジン 20 mg （N = 1104） 例数	ルパタジン 40 mg （N = 79） 例数	ルパタジン 60 mg （N = 8） 例数	ルパタジン 80 mg （N = 38） 例数	ルパタジン 100 mg （N = 49） 例数
筋骨格痛	－	－	33.55	－	0.26	1.77	－	－	－	－
筋肉痛	8.99	－	33.55	－	5.77	8.87	－	－	－	－
頚部痛	8.09	6083.33	－	25.57	3.93	7.10	－	－	－	－
生殖系および乳房障害										
月経困難症	24.28	－	－	－	11.80	17.75	－	－	－	144.27
月経障害	0.90	－	33.55	－	0.26	1.77	－	－	－	－
不正子宮出血	0.90	－	33.55	－	0.26	1.77	－	－	－	－
一般・全身障害および投与部位の状態										
無力症	10.79	－	－	25.57	12.06	60.34	－	－	－	144.27
胸部不快感	1.80	－	33.55	38.35	1.84	5.32	－	－	－	－
疲労（Fatigue）	－	－	33.55	12.78	－	－	－	－	－	－
冷感	0.90	－	－	－	0.52	－	241.72	－	－	－
不明確な障害	1.80	－	－	－	－	1.77	241.72	－	－	－
嗜眠	0.90	－	67.10	12.78	0.26	5.32	－	－	－	－
発熱	17.99	－	－	38.35	8.92	8.87	－	－	－	－
疲労（Tiredness）	42.27	－	201.29	38.35	28.84	184.57	2417.22	－	2807.69	144.27
臨床検査										
血中アルカリホスファターゼ増加	－	－	33.55	－	0.26	－	－	－	－	－
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8.09	－	－	12.78	3.67	1.77	－	760.42	－	－
肝機能検査異常	2.70	－	－	－	1.31	8.87	241.72	－	－	－
傷害、中毒および処置合併症										
カテーテル留置部位関連反応	－	－	－	－	－	－	241.72	－	－	－
靱帯捻挫	2.70	－	－	12.78	1.31	1.77	241.72	－	－	－
水疱	－	－	33.55	－	－	－	－	－	－	－

表 2.7.4.7-12　併合解析の対象とした海外臨床試験におけるルパタジン各用量群及びプラセボ群の発現率＞1%の副作用（1/3）

SOC／PT		プラセボ (N = 1447)	ルパタジン 2 mg (N = 6)	ルパタジン 2.5 mg (N = 77)	ルパタジン 5 mg (N = 156)	ルパタジン 10 mg (N = 2141)	ルパタジン 20 mg (N = 1104)	ルパタジン 40 mg (N = 79)	ルパタジン 60 mg (N = 8)	ルパタジン 80 mg (N = 38)	ルパタジン 100 mg (N = 49)
感染症および寄生虫症											
副鼻腔炎	N	－	－	－	－	1	1	1	－	－	－
	%	－	－	－	－	0.05	0.09	1.27	－	－	－
上気道感染	N	1	－	1	－	1	－	－	－	－	－
	%	0.07	－	1.30	－	0.05	－	－	－	－	－
血液およびリンパ系障害											
大赤血球症	N	1	－	1	－	－	－	－	－	－	－
	%	0.07	－	1.30	－	－	－	－	－	－	－
神経系障害											
浮動性めまい	N	10	－	－	2	22	12	－	－	－	－
	%	0.69	－	－	1.28	1.03	1.09	－	－	－	－
頭痛	N	80	1	5	14	139	90	4	2	1	5
	%	5.53	16.67	6.49	8.97	6.49	8.15	5.06	25.00	2.63	10.20
傾眠	N	42	－	1	7	204	177	3	1	6	27
	%	2.90	－	1.30	4.49	9.53	16.03	3.80	12.50	15.79	55.10
失神	N	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1
	%	－	－	－	－	－	－	－	－	－	2.04
呼吸器、胸郭および縦隔障害											
呼吸困難	N	2	－	－	2	1	2	－	－	－	－
	%	0.14	－	－	1.28	0.05	0.18	－	－	－	－
咽頭炎	N	1	－	1	1	6	2	－	－	－	－
	%	0.07	－	1.30	0.64	0.28	0.18	－	－	－	－
鼻炎	N	2	－	－	－	1	1	1	－	－	－
	%	0.14	－	－	－	0.05	0.09	1.27	－	－	－
鼻漏	N	2	－	－	－	3	2	1	－	－	－
	%	0.14	－	－	－	0.14	0.18	1.27	－	－	－
胃腸障害											
腹痛	N	3	－	－	2	5	3	－	－	－	－
	%	0.21	－	－	1.28	0.23	0.27	－	－	－	－

表 2.7.4.7-12　併合解析の対象とした海外臨床試験におけるルパタジン各用量群及びプラセボ群の発現率＞1%の副作用（2/3）

SOC／PT		プラセボ (N = 1447)	ルパタジン 2 mg (N = 6)	ルパタジン 2.5 mg (N = 77)	ルパタジン 5 mg (N = 156)	ルパタジン 10 mg (N = 2141)	ルパタジン 20 mg (N = 1104)	ルパタジン 40 mg (N = 79)	ルパタジン 60 mg (N = 8)	ルパタジン 80 mg (N = 38)	ルパタジン 100 mg (N = 49)
下痢	N	2	－	－	2	15	5	－	－	－	－
	%	0.14	－	－	1.28	0.70	0.45	－	－	－	－
口内乾燥	N	5	－	1	1	26	18	－	－	－	－
	%	0.35	－	1.30	0.64	1.21	1.63	－	－	－	－
悪心	N	15	－	－	1	24	10	－	－	－	1
	%	1.04	－	－	0.64	1.12	0.91	－	－	－	2.04
嘔吐	N	3	－	－	－	7	4	1	－	－	－
	%	0.21	－	－	－	0.33	0.36	1.27	－	－	－
皮膚および皮下組織障害											
全身性皮疹	N	－	－	1	－	－	－	－	－	－	－
	%	－	－	1.30	－	－	－	－	－	－	－
筋骨格系および結合組織障害											
関節痛	N	－	－	－	－	3	－	－	－	－	1
	%	－	－	－	－	0.14	－	－	－	－	2.04
背部痛	N	8	－	－	1	8	8	1	－	－	－
	%	0.55	－	－	0.64	0.37	0.72	1.27	－	－	－
筋痙縮	N	3	－	1	－	1	－	－	－	－	－
	%	0.21	－	1.30	－	0.05	－	－	－	－	－
一般・全身障害および投与部位の状態											
無力症	N	4	－	－	1	33	27	－	－	－	1
	%	0.28	－	－	0.64	1.54	2.45	－	－	－	2.04
胸部不快感	N	－	－	－	2	2	－	－	－	－	－
	%	－	－	－	1.28	0.09	－	－	－	－	－
冷感	N	1	－	－	－	2	－	1	－	－	－
	%	0.07	－	－	－	0.09	－	1.27	－	－	－
不明確な障害	N	1	－	－	－	－	1	1	－	－	－
	%	0.07	－	－	－	－	0.09	1.27	－	－	－
嗜眠	N	－	－	2	1	1	3	－	－	－	－
	%	－	－	2.60	0.64	0.05	0.27	－	－	－	－

表 2.7.4.7-12　併合解析の対象とした海外臨床試験におけるルパタジン各用量群及びプラセボ群の発現率＞1%の副作用（3/3）

SOC／PT		プラセボ (N = 1447)	ルパタジン 2 mg (N = 6)	ルパタジン 2.5 mg (N = 77)	ルパタジン 5 mg (N = 156)	ルパタジン 10 mg (N = 2141)	ルパタジン 20 mg (N = 1104)	ルパタジン 40 mg (N = 79)	ルパタジン 60 mg (N = 8)	ルパタジン 80 mg (N = 38)	ルパタジン 100 mg (N = 49)
疲労	N	30	－	5	1	65	85	10	－	5	1
	%	2.07	－	6.49	0.64	3.04	7.70	12.66	－	13.16	2.04
臨床検査											
血中アルカリホスファターゼ増加	N	－	－	1	－	1	－	－	－	－	－
	%	－	－	1.30	－	0.05	－	－	－	－	－
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	N	7	－	－	1	11	－	－	1	－	－
	%	0.48	－	－	0.64	0.51	－	－	12.50	－	－
傷害、中毒および処置合併症											
角膜擦過傷	N	－	－	－	1	－	－	－	－	－	－
	%	－	－	－	0.64	－	－	－	－	－	－
水疱	N	－	－	1	－	－	－	－	－	－	－
	%	－	－	1.30	－	－	－	－	－	－	－

表 2.7.4.7-13　併合解析の対象とした海外臨床試験におけるルパタジン各用量群及びプラセボ群の発現率＞1%の副作用の 100 人・年当たりの発現例数（1/2）

SOC／PT	プラセボ （N = 1447） 例数	ルパタジン 2 mg （N = 6） 例数	ルパタジン 2.5 mg （N = 77） 例数	ルパタジン 5 mg （N = 156） 例数	ルパタジン 10 mg （N = 2141） 例数	ルパタジン 20 mg （N = 1104） 例数	ルパタジン 40 mg （N = 79） 例数	ルパタジン 60 mg （N = 8） 例数	ルパタジン 80 mg （N = 38） 例数	ルパタジン 100 mg （N = 49） 例数
感染症および寄生虫症										
副鼻腔炎	－	－	－	－	0.26	1.77	241.72	－	－	－
上気道感染	0.90	－	33.55	－	0.26	－	－	－	－	－
血液およびリンパ系障害										
大赤血球症	0.90	－	33.55	－	－	－	－	－	－	－
神経系障害										
浮動性めまい	8.99	－	－	25.57	5.77	21.30	－	－	－	－
頭痛	71.95	6083.33	167.74	178.98	36.45	159.72	966.89	1520.83	467.95	721.34
傾眠	37.77	－	33.55	89.49	53.49	314.12	725.17	760.42	2807.69	3895.26
失神	－	－	－	－	－	－	－	－	－	144.27
呼吸器、胸郭および縦隔障害										
呼吸困難	1.80	－	－	25.57	0.26	3.55	－	－	－	－
咽頭炎	0.90	－	33.55	12.78	1.57	3.55	－	－	－	－
鼻炎	1.80	－	－	－	0.26	1.77	241.72	－	－	－
鼻漏	1.80	－	－	－	0.79	3.55	241.72	－	－	－
胃腸障害										
腹痛	2.70	－	－	25.57	1.31	5.32	－	－	－	－
下痢	1.80	－	－	25.57	3.93	8.87	－	－	－	－
口内乾燥	4.50	－	33.55	12.78	6.82	31.94	－	－	－	－
悪心	13.49	－	－	12.78	6.29	17.75	－	－	－	144.27
嘔吐	2.70	－	－	－	1.84	7.10	241.72	－	－	－
皮膚および皮下組織障害										
全身性皮疹	－	－	33.55	－	－	－	－	－	－	－
筋骨格系および結合組織障害										
関節痛	－	－	－	－	0.79	－	－	－	－	144.27
背部痛	7.20	－	－	12.78	2.10	14.20	241.72	－	－	－
筋痙縮	2.70	－	33.55	－	0.26	－	－	－	－	－

表 2.7.4.7-13　併合解析の対象とした海外臨床試験におけるルパタジン各用量群及びプラセボ群の発現率＞1%の副作用の 100 人・年当たりの発現例数（2/2）

SOC／PT	プラセボ （N = 1447） 例数	ルパタジン 2 mg （N = 6） 例数	ルパタジン 2.5 mg （N = 77） 例数	ルパタジン 5 mg （N = 156） 例数	ルパタジン 10 mg （N = 2141） 例数	ルパタジン 20 mg （N = 1104） 例数	ルパタジン 40 mg （N = 79） 例数	ルパタジン 60 mg （N = 8） 例数	ルパタジン 80 mg （N = 38） 例数	ルパタジン 100 mg （N = 49） 例数
一般・全身障害および投与部位の状態										
無力症	3.60	－	－	12.78	8.65	47.92	－	－	－	144.27
胸部不快感	－	－	－	25.57	0.52	－	－	－	－	－
冷感	0.90	－	－	－	0.52	－	241.72	－	－	－
不明確な障害	0.90	－	－	－	－	1.77	241.72	－	－	－
嗜眠	－	－	67.10	12.78	0.26	5.32	－	－	－	－
疲労	26.98	－	167.74	12.78	17.04	150.85	2417.22	－	2339.74	144.27
臨床検査										
血中アルカリホスファターゼ増加	－	－	33.55	－	0.26	－	－	－	－	－
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6.30	－	－	12.78	2.88	－	－	760.42	－	－
傷害、中毒および処置合併症										
角膜擦過傷	－	－	－	12.78	－	－	－	－	－	－
水疱	－	－	33.55	－	－	－	－	－	－	－

表 2.7.4.7-14　国内臨床試験における中止に至った有害事象発現状況

	プラセボ (N = 396)		10 mg (N = 667)		20 mg (N = 558)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体	0	0 (0.0%)	11	11 (1.6%)	9	8 (1.4%)
SOC　PT						
肝胆道系障害	–	–	1	1 (0.1%)	–	–
肝機能異常	–	–	1	1 (0.1%)	–	–
免疫系障害	–	–	2	2 (0.3%)	–	–
過敏症	–	–	1	1 (0.1%)	–	–
季節性アレルギー	–	–	1	1 (0.1%)	–	–
感染症および寄生虫症	–	–	–	–	2	2 (0.4%)
帯状疱疹	–	–	–	–	1	1 (0.2%)
鼻咽頭炎	–	–	–	–	1	1 (0.2%)
臨床検査	–	–	–	–	2	2 (0.4%)
肝機能検査値上昇	–	–	–	–	2	2 (0.4%)
神経系障害	–	–	4	4 (0.6%)	2	1 (0.2%)
浮動性めまい	–	–	–	–	1	1 (0.2%)
頭痛	–	–	1	1 (0.1%)	–	–
傾眠	–	–	3	3 (0.4%)	1	1 (0.2%)
妊娠、産褥および周産期の状態	–	–	1	1 (0.1%)	–	–
妊娠	–	–	1	1 (0.1%)	–	–
生殖系および乳房障害	–	–	2	2 (0.3%)	–	–
月経困難症	–	–	1	1 (0.1%)	–	–
不規則月経	–	–	1	1 (0.1%)	–	–
呼吸器、胸郭および縦隔障害	–	–	1	1 (0.1%)	1	1 (0.2%)
喘息	–	–	1	1 (0.1%)	1	1 (0.2%)
皮膚および皮下組織障害	–	–	–	–	2	2 (0.4%)
薬疹	–	–	–	–	1	1 (0.2%)
蕁麻疹	–	–	–	–	1	1 (0.2%)

MedDRA/J Ver.19.1

［5.3.5.3.1　統合解析結果　表 6.1.11 を改変］

表 2.7.4.7-15　国内臨床試験における中止に至った副作用発現状況

	プラセボ (N = 396)		10 mg (N = 667)		20 mg (N = 558)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体	0	0 (0.0%)	4	4 (0.6%)	4	3 (0.5%)
SOC　PT						
肝胆道系障害	–	–	1	1 (0.1%)	–	–
肝機能異常	–	–	1	1 (0.1%)	–	–
臨床検査	–	–	–	–	2	2 (0.4%)
肝機能検査値上昇	–	–	–	–	2	2 (0.4%)
神経系障害	–	–	3	3 (0.4%)	2	1 (0.2%)
浮動性めまい	–	–	–	–	1	1 (0.2%)
傾眠	–	–	3	3 (0.4%)	1	1 (0.2%)

MedDRA/J Ver.19.1

［5.3.5.3.1　統合解析結果　表 6.1.12 を改変］

表 2.7.4.7-16　併合解析の対象とした海外比較対照試験の投与群別の治験中止例

		中止例	性別		人種					有害事象		効果不十分	
			男	女	白人	黒人	アラブ人	アジア人	その他	No	Yes	No	Yes
プラセボ	N	157	64	93	152	1		1	3	137	20	97	60
	%		40.76	59.24	96.81	0.64		0.64	1.91	87.26	12.74	61.78	38.22
ルパタジン 2.5 mg	N	10	3	7	10					8	2	4	6
	%		30.0	70.0	100.0					80.0	20.0	40.0	60.0
ルパタジン 5 mg	N	21	9	12	18				3	20	1	7	14
	%		42.86	57.14	85.71				14.29	95.24	4.76	33.33	66.67
ルパタジン 10 mg	N	189	86	103	181	4	1	2	1	151	38	159	30
	%		45.50	54.50	95.77	2.12	0.53	1.06	0.53	79.89	20.11	84.13	15.87
ルパタジン 20 mg	N	138	54	84	131	6	1			112	26	112	26
	%		39.13	60.87	94.93	4.35	0.73			81.16	18.84	81.16	18.84
ルパタジン 40 mg	N	2	2		2					1	1	2	
	%		100.00		100.0					50.0	50.0	100.0	
セチリジン 10 mg	N	51	32	19	48	3				41	10	43	8
	%		62.75	37.25	94.12	5.88				80.39	19.61	84.31	15.69
エバスチン 10 mg	N	10	6	4	9	1				8	2	8	2
	%		60.0	40.0	90.0	10.0				80.0	20.0	80.0	20.0
ロラタジン 10 mg	N	25	16	9	19	5			1	22	3	21	4
	%		64.0	36.0	76.0	20.0			4	88.0	12.0	84.0	16.0
デスロラタジン 5 mg	N	14	5	9	13				1	11	3	11	3
	%		35.71	64.29	92.86				7.14	78.57	21.43	78.57	21.43
全体	N	617	277	340	583	20	2	3	9	511	106	464	153

表 2.7.4.7-17　国内臨床試験における器官別の有害事象一覧

	プラセボ (N = 396)		10 mg (N = 667)		20 mg (N = 558)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体	33	28 (7.1%)	351	189 (28.3%)	310	167 (29.9%)
SOC						
血液およびリンパ系障害	—	—	1	1 (0.1%)	—	—
心臓障害	—	—	1	1 (0.1%)	—	—
耳および迷路障害	—	—	—	—	1	1 (0.2%)
眼障害	1	1 (0.3%)	2	2 (0.3%)	4	3 (0.5%)
胃腸障害	3	3 (0.8%)	25	18 (2.7%)	21	17 (3.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1 (0.3%)	13	12 (1.8%)	6	6 (1.1%)
肝胆道系障害	—	—	2	2 (0.3%)	—	—
免疫系障害	—	—	3	3 (0.4%)	1	1 (0.2%)
感染症および寄生虫症	8	7 (1.8%)	117	76 (11.4%)	114	78 (14.0%)
傷害、中毒および処置合併症	—	—	23	16 (2.4%)	9	8 (1.4%)
臨床検査	14	12 (3.0%)	28	22 (3.3%)	33	27 (4.8%)
代謝および栄養障害	—	—	—	—	2	2 (0.4%)
筋骨格系および結合組織障害	—	—	18	15 (2.2%)	10	9 (1.6%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	—	—	5	4 (0.6%)	5	3 (0.5%)
神経系障害	4	4 (1.0%)	67	64 (9.6%)	53	51 (9.1%)
妊娠、産褥および周産期の状態	—	—	1	1 (0.1%)	—	—
腎および尿路障害	—	—	1	1 (0.1%)	1	1 (0.2%)
生殖系および乳房障害	—	—	4	4 (0.6%)	2	1 (0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1 (0.3%)	8	8 (1.2%)	5	4 (0.7%)
皮膚および皮下組織障害	1	1 (0.3%)	32	24 (3.6%)	43	32 (5.7%)

MedDRA/J Ver.19.1
有害事象発現直前の投与量別に集計

［5.3.5.3.1　統合解析結果　表 6.1.1 を改変］

表 2.7.4.7-18　国内臨床試験における器官別の副作用一覧

	プラセボ (N = 396)		10 mg (N = 667)		20 mg (N = 558)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体	18	15 (3.8%)	83	73 (10.9%)	75	64 (11.5%)
SOC						
胃腸障害	1	1 (0.3%)	4	4 (0.6%)	4	2 (0.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1 (0.3%)	11	11 (1.6%)	3	3 (0.5%)
肝胆道系障害	—	—	2	2 (0.3%)	—	—
臨床検査	11	10 (2.5%)	14	11 (1.6%)	18	14 (2.5%)
筋骨格系および結合組織障害	—	—	—	—	1	1 (0.2%)
神経系障害	3	3 (0.8%)	52	52 (7.8%)	49	47 (8.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1 (0.3%)	—	—	—	—
皮膚および皮下組織障害	1	1 (0.3%)	1	1 (0.1%)	—	—

MedDRA/J Ver.19.1
副作用発現直前の投与量別に集計

［5.3.5.3.1　統合解析結果　表 6.1.3 を改変］

表 2.7.4.7-19 併合解析の対象とした海外臨床試験におけるルパタジン各用量群及びプラセボ群の器官別の有害事象一覧（1/2）

SOC		プラセボ (N = 1447)	ルパタジン 2 mg (N = 6)	ルパタジン 2.5 mg (N = 77)	ルパタジン 5 mg (N = 156)	ルパタジン 10 mg (N = 2141)	ルパタジン 20 mg (N = 1104)	ルパタジン 40 mg (N = 79)	ルパタジン 60 mg (N = 8)	ルパタジン 80 mg (N = 38)	ルパタジン 100 mg (N = 49)
感染症および寄生虫症	N	154	1	13	27	215	61	9	－	－	－
	%	10.64	16.67	16.88	17.31	10.04	5.53	11.39	－	－	－
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	N	1	－	－	－	3	－	－	－	－	－
	%	0.07	－	－	－	0.14	－	－	－	－	－
血液およびリンパ系障害	N	11	－	1	4	12	7	－	－	－	－
	%	0.76	－	1.30	2.56	0.56	0.63	－	－	－	－
免疫系障害	N	6	－	－	2	6	1	－	－	－	－
	%	0.41	－	－	1.28	0.28	0.09	－	－	－	－
内分泌障害	N	－	－	－	－	1	－	－	－	－	－
	%	－	－	－	－	0.05	－	－	－	－	－
代謝および栄養障害	N	4	－	－	1	16	16	－	－	－	－
	%	0.28	－	－	0.64	0.75	1.45	－	－	－	－
精神障害	N	20	－	2	2	53	19	－	－	－	－
	%	1.38	－	2.60	1.28	2.48	1.72	－	－	－	－
神経系障害	N	371	2	20	58	673	349	14	3	6	42
	%	25.64	33.33	25.97	37.18	31.43	31.61	17.72	37.50	15.79	85.71
眼障害	N	24	－	2	3	51	16	1	－	－	－
	%	1.66	－	2.60	1.92	2.38	1.45	1.27	－	－	－
耳および迷路障害	N	16	－	－	3	34	14	－	－	－	－
	%	1.11	－	－	1.92	1.59	1.27	－	－	－	－
心臓障害	N	22	－	－	－	11	3	－	－	－	－
	%	1.52	－	－	－	0.51	0.27	－	－	－	－
血管障害	N	8	－	－	1	13	1	－	－	－	－
	%	0.55	－	－	0.64	0.61	0.09	－	－	－	－
呼吸器、胸郭および縦隔障害	N	177	－	16	29	281	109	11	－	－	1
	%	12.23	－	20.78	18.59	13.12	9.87	13.92	－	－	2.04
胃腸障害	N	131	－	9	23	254	109	4	－	1	3
	%	9.05	－	11.69	14.74	11.86	9.87	6.33	－	2.63	6.12

表 2.7.4.7-19　併合解析の対象とした海外臨床試験におけるルパタジン各用量群及びプラセボ群の器官別の有害事象一覧（2/2）

SOC		プラセボ (N = 1447)	ルパタジン 2 mg (N = 6)	ルパタジン 2.5 mg (N = 77)	ルパタジン 5 mg (N = 156)	ルパタジン 10 mg (N = 2141)	ルパタジン 20 mg (N = 1104)	ルパタジン 40 mg (N = 79)	ルパタジン 60 mg (N = 8)	ルパタジン 80 mg (N = 38)	ルパタジン 100 mg (N = 49)
肝胆道系障害	N	2	－	－	－	2	3	－	－	－	－
	%	0.14	－	－	－	0.09	0.27	－	－	－	－
皮膚および皮下組織障害	N	66	－	4	12	59	22	1	－	－	－
	%	4.56	－	5.19	7.69	2.76	1.99	1.27	－	－	－
筋骨格系および結合組織障害	N	84	2	5	8	136	56	3	－	－	1
	%	5.81	33.33	6.49	5.13	6.35	5.07	3.80	－	－	2.04
腎および尿路障害	N	5	－	－	1	5	4	－	－	－	－
	%	0.35	－	－	0.64	0.23	0.36	－	－	－	－
妊娠、産褥および周産期の状態	N	5	－	－	－	1	2	－	－	－	－
	%	0.35	－	－	－	0.05	0.18	－	－	－	－
生殖系および乳房障害	N	33	－	－	1	56	15	－	－	－	1
	%	2.28	－	－	0.64	2.62	1.36	－	－	－	2.04
先天性、家族性および遺伝性障害	N	1	－	－	－	－	1	－	－	－	－
	%	0.07	－	－	－	－	0.09	－	－	－	－
一般・全身障害および投与部位の状態	N	108	－	10	13	231	145	12	－	6	2
	%	7.46	－	12.99	8.33	10.79	13.13	15.19	－	15.79	4.08
臨床検査	N	44	－	1	2	59	32	1	1	－	－
	%	3.04	－	1.30	1.28	2.76	2.90	1.27	12.50	－	－
傷害、中毒および処置合併症	N	25	－	1	6	24	7	3	－	－	－
	%	1.73	－	1.30	3.85	1.12	0.63	3.80	－	－	－
外科および内科処置	N	8	－	－	－	12	2	－	－	－	－
	%	0.55	－	－	－	0.56	0.18	－	－	－	－
社会環境	N	1	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	%	0.07	－	－	－	－	－	－	－	－	－

表 2.7.4.7-20　併合解析の対象とした海外臨床試験におけるルパタジン各用量群及びプラセボ群の器官別の有害事象の 100 人・年当たりの発現例数

SOC	プラセボ (N = 1447) 例数	ルパタジン 2 mg (N = 6) 例数	ルパタジン 2.5 mg (N = 77) 例数	ルパタジン 5 mg (N = 156) 例数	ルパタジン 10 mg (N = 2141) 例数	ルパタジン 20 mg (N = 1104) 例数	ルパタジン 40 mg (N = 79) 例数	ルパタジン 60 mg (N = 8) 例数	ルパタジン 80 mg (N = 38) 例数	ルパタジン 100 mg (N = 49) 例数
感染症および寄生虫症	138.51	6083.33	436.12	345.18	56.38	108.26	2175.50			
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0.90				0.79					
血液およびリンパ系障害	9.89		33.55	51.14	3.15	12.42				
免疫系障害	5.40			25.57	1.57	1.77				
内分泌障害					0.26					
代謝および栄養障害	3.60			12.78	4.20	28.40				
精神障害	17.99		67.10	25.57	13.90	33.72				
神経系障害	333.67	12166.67	670.96	741.51	176.48	619.37	3384.11	2281.25	2807.69	6059.29
眼障害	21.59		67.10	38.35	13.37	28.40	241.72			
耳および迷路障害	14.39			38.35	8.92	24.85				
心臓障害	19.79				2.88	5.32				
血管障害	7.20			12.78	3.41	1.77				
呼吸器、胸郭および縦隔障害	159.19		536.76	370.75	73.68	193.44	2658.94			144.27
胃腸障害	117.82		301.93	294.05	66.60	193.44	966.89		467.95	432.81
肝胆道系障害	1.80				0.52	5.32				
皮膚および皮下組織障害	59.36		134.19	153.42	15.47	39.04	241.72			
筋骨格系および結合組織障害	75.55	12166.67	167.74	102.28	35.66	99.38	725.17			144.27
腎および尿路障害	4.50			12.78	1.31	7.10				
妊娠、産褥および周産期の状態	4.50				0.26	3.55				
生殖系および乳房障害	29.68			12.78	14.68	26.62				144.27
先天性、家族性および遺伝性障害	0.90					1.77				
一般・全身障害および投与部位の状態	97.13		335.48	166.20	60.57	257.33	2900.66		2807.69	288.54
臨床検査	39.57		33.55	25.57	15.47	56.79	241.72	760.42		
傷害、中毒および処置合併症	22.48		33.55	76.71	6.29	12.42	725.17			
外科および内科処置	7.20				3.15	3.55				
社会環境	0.90									

表 2.7.4.7-21　併合解析の対象とした海外臨床試験におけるルパタジン各用量群及びプラセボ群の器官別の副作用一覧（1/2）

SOC		プラセボ （N = 1447）	ルパタジン 2 mg （N = 6）	ルパタジン 2.5 mg （N = 77）	ルパタジン 5 mg （N = 156）	ルパタジン 10 mg （N = 2141）	ルパタジン 20 mg （N = 1104）	ルパタジン 40 mg （N = 79）	ルパタジン 60 mg （N = 8）	ルパタジン 80 mg （N = 38）	ルパタジン 100 mg （N = 49）
感染症および寄生虫症	N	3	－	1	2	3	4	1	－	－	－
	%	0.21	－	1.30	1.28	0.14	0.36	1.27	－	－	－
血液およびリンパ系障害	N	2	－	1	1	3	2	－	－	－	－
	%	0.14	－	1.30	0.64	0.14	0.18	－	－	－	－
免疫系障害	N	2	－	－	1	－	－	－	－	－	－
	%	0.14	－	－	0.64	－	－	－	－	－	－
代謝および栄養障害	N	1	－	－	1	11	10	－	－	－	－
	%	0.07	－	－	0.64	0.51	0.91	－	－	－	－
精神障害	N	6	－	－	1	19	13	－	－	－	－
	%	0.41	－	－	0.64	0.89	1.18	－	－	－	－
神経系障害	N	127	1	6	22	341	251	7	3	6	33
	%	8.78	16.67	7.79	14.10	15.93	22.74	8.86	37.50	15.79	67.35
眼障害	N	4	－	－	－	8	5	－	－	－	－
	%	0.28	－	－	－	0.37	0.45	－	－	－	－
耳および迷路障害	N	1	－	－	1	5	9	－	－	－	－
	%	0.07	－	－	0.64	0.23	0.82	－	－	－	－
心臓障害	N	7	－	－	－	3	2	－	－	－	－
	%	0.48	－	－	－	0.14	0.18	－	－	－	－
血管障害	N	2	－	－	1	2	－	－	－	－	－
	%	0.14	－	－	0.64	0.09	－	－	－	－	－
呼吸器、胸郭および縦隔障害	N	18	－	1	4	35	25	2	－	－	1
	%	1.24	－	1.30	2.56	1.63	2.26	2.53	－	－	2.04
胃腸障害	N	26	－	1	4	97	51	1	－	－	1
	%	2.49	－	1.30	2.56	4.53	4.62	1.27	－	－	2.04
肝胆道系障害	N	2	－	－	－	－	1	－	－	－	－
	%	0.14	－	－	－	－	0.09	－	－	－	－
皮膚および皮下組織障害	N	22	－	1	2	15	9	－	－	－	－
	%	1.52	－	1.30	1.28	0.70	0.82	－	－	－	－

表 2.7.4.7-21　併合解析の対象とした海外臨床試験におけるルパタジン各用量群及びプラセボ群の器官別の副作用一覧（2/2）

SOC		プラセボ (N = 1447)	ルパタジン 2 mg (N = 6)	ルパタジン 2.5 mg (N = 77)	ルパタジン 5 mg (N = 156)	ルパタジン 10 mg (N = 2141)	ルパタジン 20 mg (N = 1104)	ルパタジン 40 mg (N = 79)	ルパタジン 60 mg (N = 8)	ルパタジン 80 mg (N = 38)	ルパタジン 100 mg (N = 49)
筋骨格系および結合組織障害	N	15	－	1	1	17	14	1	－	－	1
	%	1.04	－	1.30	0.64	0.79	1.27	1.27	－	－	2.04
腎および尿路障害	N	1	－	－	－	－	1	－	－	－	－
	%	0.07	－	－	－	－	0.09	－	－	－	－
妊娠、産褥および周産期の状態	N	1	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	%	0.07	－	－	－	－	－	－	－	－	－
生殖系および乳房障害	N	－	－	－	1	2	2	－	－	－	－
	%	－	－	－	0.64	0.09	0.18	－	－	－	－
一般・全身障害および投与部位の状態	N	44	－	7	6	115	110	12	－	5	2
	%	3.04	－	9.09	3.85	5.37	9.96	15.19	－	13.16	4.08
臨床検査	N	22	－	1	1	30	14	－	1	－	－
	%	1.52	－	1.30	0.64	1.40	1.27	－	12.50	－	－
傷害、中毒および処置合併症	N	－	－	1	1	1	－	－	－	－	－
	%	－	－	1.30	0.64	0.05	－	－	－	－	－

表 2.7.4.7-22　併合解析の対象とした海外臨床試験におけるルパタジン各用量群及びプラセボ群の器官別の副作用の 100 人・年当たりの発現例数

SOC	プラセボ (N = 1447) 例数	ルパタジン 2 mg (N = 6) 例数	ルパタジン 2.5 mg (N = 77) 例数	ルパタジン 5 mg (N = 156) 例数	ルパタジン 10 mg (N = 2141) 例数	ルパタジン 20 mg (N = 1104) 例数	ルパタジン 40 mg (N = 79) 例数	ルパタジン 60 mg (N = 8) 例数	ルパタジン 80 mg (N = 38) 例数	ルパタジン 100 mg (N = 49) 例数
感染症および寄生虫症	2.70		33.55	25.57	0.79	7.10	241.72			
血液およびリンパ系障害	1.80		33.55	12.78	0.79	3.55				
免疫系障害	1.80			12.78						
代謝および栄養障害	0.90			12.78	2.88	17.75				
精神障害	5.40			12.78	4.98	23.07				
神経系障害	114.22	6083.33	201.29	281.26	89.42	445.45	1692.05	2281.25	2807.69	4760.87
眼障害	3.60				2.10	8.87				
耳および迷路障害	0.90			12.78	1.31	15.97				
心臓障害	6.30				0.79	3.55				
血管障害	1.80			12.78	0.52					
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16.19		33.55	51.14	9.18	44.37	483.44			144.27
胃腸障害	23.38		33.55	51.14	25.44	90.51	241.72			144.27
肝胆道系障害	1.80					1.77				
皮膚および皮下組織障害	19.79		33.55	25.57	3.93	15.97				
筋骨格系および結合組織障害	13.49		33.55	12.78	4.46	24.85	241.72			144.27
腎および尿路障害	0.90					1.77				
妊娠、産褥および周産期の状態	0.90									
生殖系および乳房障害				12.78	0.52	3.55				
一般・全身障害および投与部位の状態	39.57		234.83	76.71	30.16	195.22	2900.66		2339.74	288.54
臨床検査	19.79		33.55	12.78	7.87	24.85		760.42		
傷害、中毒および処置合併症			33.55	12.78	0.26					

表 2.7.4.7-23　国内臨床試験における小児及び成人の有害事象発現直前投与量別の有害事象発現状況（1/9）

		小児						成人					
		プラセボ (N = 41)		10 mg (N = 76)		20 mg (N = 63)		プラセボ (N = 355)		10 mg (N = 591)		20 mg (N = 495)	
		件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体		7	7 (17.1%)	56	26 (34.2%)	46	18 (28.6%)	26	21 (5.9%)	295	163 (27.6%)	264	149 (30.1%)
SOC	PT												
血液およびリンパ系障害		－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)	－	－
	リンパ節症	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)	－	－
心臓障害		－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)	－	－
	心血管障害	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)	－	－
耳および迷路障害		－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
	耳鳴	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
眼障害		－	－	－	－	－	－	1	1 (0.3%)	2	2 (0.3%)	4	3 (0.6%)
	眼精疲労	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
	霰粒腫	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
	結膜出血	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)	－	－
	眼痛	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)	－	－
	眼瞼浮腫	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.3%)	－	－	－	－
	緑内障	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
	眼そう痒症	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
胃腸障害		－	－	4	3 (3.9%)	5	4 (6.3%)	3	3 (0.8%)	21	15 (2.5%)	16	13 (2.6%)
	腹部不快感	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.3%)	3	2 (0.3%)	1	1 (0.2%)
	腹痛	－	－	－	－	1	1 (1.6%)	－	－	3	2 (0.3%)	－	－
	上腹部痛	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)	－	－
	口角口唇炎	－	－	－	－	－	－	－	－	2	2 (0.2%)	－	－
	便秘	－	－	－	－	－	－	－	－	2	2 (0.3%)	3	1 (0.2%)
	齲歯	－	－	－	－	－	－	－	－	2	2 (0.3%)	3	3 (0.6%)

MedDRA/J Ver.19.1、小児：12～17 歳、成人：18～64 歳

a：導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

b：導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

c：導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

d：導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

表 2.7.4.7-23　国内臨床試験における小児及び成人の有害事象発現直前投与量別の有害事象発現状況（2/9）

		小児						成人					
		プラセボ (N = 41)		10 mg (N = 76)		20 mg (N = 63)		プラセボ (N = 355)		10 mg (N = 591)		20 mg (N = 495)	
		件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体		7	7 (17.1%)	56	26 (34.2%)	46	18 (28.6%)	26	21 (5.9%)	295	163 (27.6%)	264	149 (30.1%)
SOC	PT												
	下痢	－	－	－	－	1	1 (1.6%)	1	1 (0.3%)	－	－	2	2 (0.4%)
	口内乾燥	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)	－	－
	胃炎	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	4	3 (0.6%)
	胃食道逆流性疾患	－	－	－	－	1	1 (1.6%)	－	－	－	－	－	－
	胃腸炎	－	－	4	3 (3.9%)	－	－	－	－	2	2 (0.3%)	1	1 (0.2%)
	歯肉炎	－	－	－	－	－	－	－	－	3	1 (0.2%)	－	－
	舌炎	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)	－	－
	口唇乾燥	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
	悪心	－	－	－	－	1	1 (1.6%)	－	－	－	－	－	－
	耳下腺腫大	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.3%)	－	－	－	－
	歯周病	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
	口内炎	－	－	－	－	1	1 (1.6%)	－	－	－	－	－	－
	口唇のひび割れ	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)	－	－
一般・全身障害および投与部位の状態		－	－	－	－	1	1 (1.6%)	1	1 (0.3%)	13	12 (2.0%)	5	5 (1.0%)
	疲労	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
	異常感	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
	倦怠感	－	－	－	－	1	1 (1.6%)	1	1 (0.3%)	6	6 (1.0%)	1	1 (0.2%)
	末梢性浮腫	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)	－	－
	発熱	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)	－	－
	口渇	－	－	－	－	－	－	－	－	5	5 (0.8%)	2	2 (0.4%)

MedDRA/J Ver.19.1、小児：12～17 歳、成人：18～64 歳

a：導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

b：導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

c：導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

d：導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

表 2.7.4.7-23　国内臨床試験における小児及び成人の有害事象発現直前投与量別の有害事象発現状況（3/9）

		小児						成人					
		プラセボ (N = 41)		10 mg (N = 76)		20 mg (N = 63)		プラセボ (N = 355)		10 mg (N = 591)		20 mg (N = 495)	
		件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体		7	7 (17.1%)	56	26 (34.2%)	46	18 (28.6%)	26	21 (5.9%)	295	163 (27.6%)	264	149 (30.1%)
SOC	PT												
肝胆道系障害		－	－	－	－	－	－	－	－	2	2 (0.3%)	－	－
	肝機能異常	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)	－	－
	薬物性肝障害	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)	－	－
免疫系障害		－	－	1	1 (1.3%)	－	－	－	－	2	2 (0.3%)	1	1 (0.2%)
	食物アレルギー	－	－	1	1 (1.3%)	－	－	－	－	－	－	－	－
	過敏症	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)	－	－
	季節性アレルギー	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)	1	1 (0.2%)
感染症および寄生虫症		－	－	23	13 (17.1%)	23	10 (15.9%)	8	7 (2.0%)	94	63 (10.7%)	91	68 (13.7%)
	膿瘍	－	－	－	－	1	1 (1.6%)	－	－	－	－	－	－
	膿疱性ざ瘡	－	－	2	2 (2.6%)	－	－	－	－	1	1 (0.2%)	1	1 (0.2%)
	急性副鼻腔炎	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
	気管支炎	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)	2	2 (0.4%)
	蜂巣炎	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)	－	－
	結膜炎	－	－	1	1 (1.3%)	－	－	－	－	1	1 (0.2%)	－	－
	膀胱炎	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)	1	1 (0.2%)
	眼膿瘍	－	－	－	－	1	1 (1.6%)	－	－	－	－	－	－
	毛包炎	－	－	－	－	1	1 (1.6%)	－	－	3	2 (0.3%)	4	4 (0.8%)
	せつ	－	－	－	－	1	1 (1.6%)	－	－	1	1 (0.2%)	－	－
	胃腸炎	－	－	2	2 (2.6%)	－	－	－	－	－	－	－	－
	ウイルス性胃腸炎	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
	手足口病	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)

MedDRA/J Ver.19.1、小児：12～17 歳、成人：18～64 歳

a：導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

b：導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

c：導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

d：導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

表 2.7.4.7-23　国内臨床試験における小児及び成人の有害事象発現直前投与量別の有害事象発現状況（4/9）

		小児						成人					
		プラセボ (N = 41)		10 mg (N = 76)		20 mg (N = 63)		プラセボ (N = 355)		10 mg (N = 591)		20 mg (N = 495)	
		件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体		7	7 (17.1%)	56	26 (34.2%)	46	18 (28.6%)	26	21 (5.9%)	295	163 (27.6%)	264	149 (30.1%)
SOC	PT												
	単純ヘルペス	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.3%)	1	1 (0.2%)	1	1 (0.2%)
	帯状疱疹	—	—	—	—	—	—	—	—	2	2 (0.3%)	1	1 (0.2%)
	膿痂疹	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	2 (0.4%)
	感染	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.2%)
	インフルエンザ	—	—	—	—	1	1 (1.6%)	—	—	4	4 (0.7%)	5	5 (1.0%)
	鼻咽頭炎	—	—	15	9 (11.8%)	18	9 (14.3%)	5	5 (1.4%)	60	45 (7.6%)	57	44 (8.9%)
	中耳炎	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.2%)	—	—
	爪囲炎	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3	2 (0.4%)
	咽頭炎	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.3%)	1	1 (0.2%)	1	1 (0.2%)
	鼻炎	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.2%)	—	—
	副鼻腔炎	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	2 (0.4%)
	股部白癬	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.2%)	—	—
	足部白癬	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.2%)	—	—
	扁桃炎	—	—	—	—	—	—	—	—	2	2 (0.3%)	—	—
	上気道感染	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.2%)	—	—
	腟感染	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.2%)	—	—
	外陰部腟カンジダ症	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.2%)	—	—
	肛門膿瘍	—	—	1	1 (1.3%)	—	—	—	—	—	—	—	—
	アデノイド咽頭炎	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.2%)	—	—
	膿痂疹性湿疹	—	—	1	1 (1.3%)	—	—	—	—	—	—	—	—
	癜風	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.3%)	—	—	—	—
	感染性腸炎	—	—	1	1 (1.3%)	—	—	—	—	—	—	—	—

MedDRA/J Ver.19.1、小児：12～17 歳、成人：18～64 歳

a：導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

b：導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

c：導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

d：導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

表 2.7.4.7-23　国内臨床試験における小児及び成人の有害事象発現直前投与量別の有害事象発現状況（5/9）

		小児						成人					
		プラセボ (N = 41)		10 mg (N = 76)		20 mg (N = 63)		プラセボ (N = 355)		10 mg (N = 591)		20 mg (N = 495)	
		件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体		7	7 (17.1%)	56	26 (34.2%)	46	18 (28.6%)	26	21 (5.9%)	295	163 (27.6%)	264	149 (30.1%)
SOC	PT												
	ダニ皮膚炎	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)	－	－
	口腔ヘルペス	－	－	－	－	－	－	－	－	3	2 (0.3%)	6	6 (1.2%)
	ノロウイルス性胃腸炎	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)	－	－
	鼻ヘルペス	－	－	－	－	－	－	－	－	2	1 (0.2%)	1	1 (0.2%)
傷害、中毒および処置合併症		－	－	1	1 (1.3%)	－	－	－	－	22	15 (2.5%)	9	8 (1.6%)
	節足動物刺傷	－	－	－	－	－	－	－	－	15	9 (1.5%)	5	4 (0.8%)
	顔面骨骨折	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)	－	－
	足骨折	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)	－	－
	靭帯捻挫	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)	－	－
	擦過傷	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)	－	－
	挫傷	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)	3	3 (0.6%)
	創傷	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
	熱傷	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)	－	－
	骨端損傷	－	－	1	1 (1.3%)	－	－	－	－	－	－	－	－
	会陰損傷	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)	－	－
臨床検査		4	4 (9.8%)	6	6 (7.9%)	5	4 (6.3%)	10	8 (2.3%)	22	16 (2.7%)	28	23 (4.6%)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	－	－	－	－	－	－	2	2 (0.6%)	2	2 (0.3%)	4	4 (0.8%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	－	－	－	－	1	1 (1.6%)	1	1 (0.3%)	2	2 (0.3%)	4	4 (0.8%)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1 (2.4%)	2	2 (2.6%)	3	3 (4.8%)	2	2 (0.6%)	7	7 (1.2%)	5	5 (1.0%)

MedDRA/J Ver.19.1、小児：12～17 歳、成人：18～64 歳

a：導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

b：導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

c：導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

	小児						成人					
	プラセボ (N = 41)		10 mg (N = 76)		20 mg (N = 63)		プラセボ (N = 355)		10 mg (N = 591)		20 mg (N = 495)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体	7	7 (17.1%)	56	26 (34.2%)	46	18 (28.6%)	26	21 (5.9%)	295	163 (27.6%)	264	149 (30.1%)
SOC PT												

d：導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

表 2.7.4.7-23　国内臨床試験における小児及び成人の有害事象発現直前投与量別の有害事象発現状況（6/9）

		小児						成人					
		プラセボ (N = 41)		10 mg (N = 76)		20 mg (N = 63)		プラセボ (N = 355)		10 mg (N = 591)		20 mg (N = 495)	
		件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体		7	7 (17.1%)	56	26 (34.2%)	46	18 (28.6%)	26	21 (5.9%)	295	163 (27.6%)	264	149 (30.1%)
SOC	PT												
	血中尿素増加	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)	－	－
	好酸球数増加	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.3%)	2	1 (0.2%)	－	－
	尿中ブドウ糖陽性	－	－	1	1 (1.3%)	－	－	－	－	2[a]	2 (0.3%)	3[b]	3 (0.6%)
	尿中血陽性	－	－	－	－	－	－	2	2 (0.6%)	2	2 (0.3%)	3	3 (0.6%)
	血小板数減少	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.3%)	－	－	－	－
	白血球数増加	－	－	1	1 (1.3%)	－	－	－	－	－	－	－	－
	尿中蛋白陽性	3	3 (7.3%)	1	1 (1.3%)	1	1 (1.6%)	1	1 (0.3%)	2	2 (0.3%)	3	3 (0.6%)
	血中アルカリホスファターゼ増加	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
	リンパ球形態異常	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)	－	－
	尿中ウロビリノーゲン増加	－	－	1	1 (1.3%)	－	－	－	－	－	－	2	2 (0.4%)
	肝機能検査値上昇	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)	2	2 (0.4%)
代謝および栄養障害		－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	2	2 (0.4%)
	脱水	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
	高コレステロール血症	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
筋骨格系および結合組織障害		－	－	3	3 (3.9%)	1	1 (1.6%)	－	－	15	12 (2.0%)	9	8 (1.6%)
	関節痛	－	－	1	1 (1.3%)	1	1 (1.6%)	－	－	3	3 (0.5%)	－	－
	背部痛	－	－	－	－	－	－	－	－	4	4 (0.7%)	3	3 (0.6%)
	筋膜炎	－	－	1	1 (1.3%)	－	－	－	－	1	1 (0.2%)	－	－
	筋痙縮	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)

MedDRA/J Ver.19.1、小児：12～17 歳、成人：18～64 歳

a：導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

b：導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

c：導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

d：導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

表 2.7.4.7-23　国内臨床試験における小児及び成人の有害事象発現直前投与量別の有害事象発現状況（7/9）

		小児						成人					
		プラセボ (N = 41)		10 mg (N = 76)		20 mg (N = 63)		プラセボ (N = 355)		10 mg (N = 591)		20 mg (N = 495)	
		件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体		7	7 (17.1%)	56	26 (34.2%)	46	18 (28.6%)	26	21 (5.9%)	295	163 (27.6%)	264	149 (30.1%)
SOC	PT												
	筋肉痛	—	—	—	—	—	—	—	—	4	2 (0.3%)	1	1 (0.2%)
	頚部痛	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	2 (0.4%)
	変形性関節症	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.2%)	—	—
	四肢痛	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.2%)	—	—
	関節周囲炎	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.2%)
	腱炎	—	—	1	1 (1.3%)	—	—	—	—	—	—	—	—
	椎間板突出	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.2%)
	筋骨格硬直	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.2%)	—	—
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		—	—	3	2 (2.6%)	—	—	—	—	2	2 (0.3%)	5	3 (0.6%)
	皮膚乳頭腫	—	—	3	2 (2.6%)	—	—	—	—	1	1 (0.2%)	5	3 (0.6%)
	線維性組織球腫	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.2%)	—	—
神経系障害		3	3 (7.3%)	6	6 (7.9%)	3	3 (4.8%)	1	1 (0.3%)	61	58 (9.8%)	50	48 (9.7%)
	自律神経失調	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.2%)	—	—
	浮動性めまい	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	2 (0.4%)
	頭痛	1	1 (2.4%)	1	1 (1.3%)	—	—	1	1 (0.3%)	9	6 (1.0%)	3	3 (0.6%)
	感覚鈍麻	—	—	1	1 (1.3%)	—	—	—	—	1	1 (0.2%)	1	1 (0.2%)
	痙攣発作	—	—	1	1 (1.3%)	—	—	—	—	—	—	—	—
	傾眠	2[c]	2 (4.9%)	3[d]	3 (3.9%)	3	3 (4.8%)	—	—	50	50 (8.5%)	44	44 (8.9%)
妊娠、産褥および周産期の状態		—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.2%)	—	—
	妊娠	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.2%)	—	—

MedDRA/J Ver.19.1、小児：12～17 歳、成人：18～64 歳

a：導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

b：導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

c：導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

d：導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

表 2.7.4.7-23　国内臨床試験における小児及び成人の有害事象発現直前投与量別の有害事象発現状況（8/9）

		小児						成人					
		プラセボ (N = 41)		10 mg (N = 76)		20 mg (N = 63)		プラセボ (N = 355)		10 mg (N = 591)		20 mg (N = 495)	
		件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体		7	7 (17.1%)	56	26 (34.2%)	46	18 (28.6%)	26	21 (5.9%)	295	163 (27.6%)	264	149 (30.1%)
SOC	PT												
腎および尿路障害		—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.2%)	1	1 (0.2%)
	水腎症	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.2%)	—	—
	頻尿	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.2%)
生殖系および乳房障害		—	—	—	—	2	1 (1.6%)	—	—	4	4 (0.7%)	—	—
	月経困難症	—	—	—	—	2	1 (1.6%)	—	—	1	1 (0.2%)	—	—
	不規則月経	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.2%)	—	—
	卵巣嚢胞	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.2%)	—	—
	性器出血	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.2%)	—	—
呼吸器、胸郭および縦隔障害		—	—	2	2 (2.6%)	—	—	1	1 (0.3%)	6	6 (1.0%)	5	4 (0.8%)
	喘息	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.2%)	2	2 (0.4%)
	咳嗽	—	—	—	—	—	—	—	—	3	3 (0.5%)	—	—
	鼻出血	—	—	1	1 (1.3%)	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.2%)
	アレルギー性鼻炎	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.2%)	—	—
	上気道の炎症	—	—	1	1 (1.3%)	—	—	—	—	—	—	2	2 (0.4%)
	口腔咽頭痛	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.3%)	1	1 (0.2%)	—	—
皮膚および皮下組織障害		—	—	7	5 (6.6%)	6	4 (6.3%)	1	1 (0.3%)	25	19 (3.2%)	37	28 (5.7%)
	ざ瘡	—	—	1	1 (1.3%)	2	2 (3.2%)	—	—	3	3 (0.5%)	1	1 (0.2%)
	円形脱毛症	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	1 (0.2%)
	皮膚嚢腫	—	—	—	—	—	—	—	—	2	2 (0.3%)	3	3 (0.6%)
	皮膚炎	—	—	1	1 (1.3%)	—	—	—	—	3	1 (0.2%)	1	1 (0.2%)
	アトピー性皮膚炎	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	2 (0.4%)

MedDRA/J Ver.19.1、小児：12～17 歳、成人：18～64 歳

a：導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

b：導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

c：導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

d：導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

表 2.7.4.7-23　国内臨床試験における小児及び成人の有害事象発現直前投与量別の有害事象発現状況（9/9）

		小児						成人					
		プラセボ (N = 41)		10 mg (N = 76)		20 mg (N = 63)		プラセボ (N = 355)		10 mg (N = 591)		20 mg (N = 495)	
		件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体		7	7 (17.1%)	56	26 (34.2%)	46	18 (28.6%)	26	21 (5.9%)	295	163 (27.6%)	264	149 (30.1%)
SOC	PT												
	接触皮膚炎	－	－	－	－	2	2 (3.2%)	－	－	4	2 (0.3%)	6	4 (0.8%)
	薬疹	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
	皮膚乾燥	－	－	－	－	1	1 (1.6%)	－	－	1	1 (0.2%)	1	1 (0.2%)
	異汗性湿疹	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)	－	－
	湿疹	－	－	2	2 (2.6%)	1	1 (1.6%)	－	－	9	8 (1.4%)	10	9 (1.8%)
	皮膚肉芽腫	－	－	2	1 (1.3%)	－	－	－	－	－	－	－	－
	嵌入爪	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
	汗疹	－	－	1	1 (1.3%)	－	－	－	－	－	－	3	2 (0.4%)
	発疹	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.3%)	1	1 (0.2%)	－	－
	皮膚びらん	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
	日光皮膚炎	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)	－	－
	蕁麻疹	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
	乾皮症	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	2	2 (0.4%)
	手皮膚炎	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)

MedDRA/J Ver.19.1、小児：12～17 歳、成人：18～64 歳

a：導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

b：導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

c：導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

d：導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

［5.3.5.3.1　統合解析結果　表 6.1.5 を改変］

表 2.7.4.7-24　国内臨床試験における小児及び成人の副作用発現直前投与量別の副作用発現状況（1/2）

	小児						成人					
	プラセボ (N = 41)		10 mg (N = 76)		20 mg (N = 63)		プラセボ (N = 355)		10 mg (N = 591)		20 mg (N = 495)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体	6	6 (14.6%)	5	5 (6.6%)	3	3 (4.8%)	12	9 (2.5%)	78	68 (11.5%)	72	61 (12.3%)
SOC　PT												
胃腸障害	−	−	−	−	−	−	1	1 (0.3%)	4	4 (0.7%)	4	2 (0.4%)
腹部不快感	−	−	−	−	−	−	1	1 (0.3%)	1	1 (0.2%)	−	−
便秘	−	−	−	−	−	−	−	−	2	2 (0.3%)	3	1 (0.2%)
下痢	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	1	1 (0.2%)
口内乾燥	−	−	−	−	−	−	−	−	1	1 (0.2%)	−	−
一般・全身障害および投与部位の状態	−	−	−	−	−	−	1	1 (0.3%)	11	11 (1.9%)	3	3 (0.6%)
倦怠感	−	−	−	−	−	−	1	1 (0.3%)	5	5 (0.8%)	1	1 (0.2%)
末梢性浮腫	−	−	−	−	−	−	−	−	1	1 (0.2%)	−	−
口渇	−	−	−	−	−	−	−	−	5	5 (0.8%)	2	2 (0.4%)
肝胆道系障害	−	−	−	−	−	−	−	−	1	1 (0.2%)	−	−
肝機能異常	−	−	−	−	−	−	−	−	1	1 (0.2%)	−	−
臨床検査	3	3 (7.3%)	2	2 (2.6%)	−	−	8	7 (2.0%)	12	9 (1.5%)	18	14 (2.8%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	−	−	−	−	−	−	2	2 (0.6%)	1	1 (0.2%)	4	4 (0.8%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	−	−	−	−	−	−	1	1 (0.3%)	1	1 (0.2%)	4	4 (0.8%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	−	−	−	−	−	−	1	1 (0.3%)	2	2 (0.3%)	−	−
血中尿素増加	−	−	−	−	−	−	−	−	1	1 (0.2%)	−	−
尿中ブドウ糖陽性	−	−	−	−	−	−	−	−	2[a]	2 (0.3%)	2[b]	2 (0.4%)

MedDRA/J Ver.19.1、小児：12～17 歳、成人：18～64 歳

a：導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

b：導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

c：導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

d：導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

表 2.7.4.7-24　国内臨床試験における小児及び成人の副作用発現直前投与量別の副作用発現状況（2/2）

		小児						成人					
		プラセボ (N = 41)		10 mg (N = 76)		20 mg (N = 63)		プラセボ (N = 355)		10 mg (N = 591)		20 mg (N = 495)	
		件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体		6	6 (14.6%)	5	5 (6.6%)	3	3 (4.8%)	12	9 (2.5%)	78	68 (11.5%)	72	61 (12.3%)
SOC	PT												
	尿中血陽性	－	－	－	－	－	－	2	2 (0.6%)	1	1 (0.2%)	2	2 (0.4%)
	血小板数減少	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.3%)	－	－	－	－
	白血球数増加	－	－	1	1 (1.3%)	－	－	－	－	－	－	－	－
	尿中蛋白陽性	3	3 (7.3%)	－	－	－	－	1	1 (0.3%)	2	2 (0.3%)	2	2 (0.4%)
	血中アルカリホスファターゼ増加	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
	リンパ球形態異常	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)	－	－
	尿中ウロビリノーゲン増加	－	－	1	1 (1.3%)	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
	肝機能検査値上昇	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)	2	2 (0.4%)
筋骨格系および結合組織障害		－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
	筋痙縮	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
神経系障害		3	3 (7.3%)	3	3 (3.9%)	3	3 (4.8%)	－	－	49	49 (8.3%)	46	44 (8.9%)
	浮動性めまい	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
	頭痛	1	1 (2.4%)	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
	感覚鈍麻	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.2%)
	傾眠	2[c]	2 (4.9%)	3[d]	3 (3.9%)	3	3 (4.8%)	－	－	49	49 (8.3%)	43	43 (8.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		－	－	－	－	－	－	1	1 (0.3%)	－	－	－	－
	口腔咽頭痛	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.3%)	－	－	－	－
皮膚および皮下組織障害		－	－	－	－	－	－	1	1 (0.3%)	1	1 (0.2%)	－	－
	発疹	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.3%)	1	1 (0.2%)	－	

MedDRA/J Ver.19.1、小児：12～17 歳、成人：18～64 歳

a：導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

b：導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

c：導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

d：導入期プラセボ投与中に発現し、かつ治療期に悪化又は治療期において因果関係ありとされた事象を 1 件含む

［5.3.5.3.1　統合解析結果　表 6.1.6 を改変］

表 2.7.4.7-25　国内臨床試験における小児及び成人の発現時期別の有害事象発現状況（1/8）

	小児								成人							
	ルパタジン群								ルパタジン群							
	2 週以下 (N = 119)		2 週超 12 週以下 (N = 37)		12 週超 26 週以下 (N = 34)		26 週超 (N = 32)		2 週以下 (N = 940)		2 週超 12 週以下 (N = 256)		12 週超 26 週以下 (N = 208)		26 週超 (N = 183)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体	23	18 (15.1%)	22	18 (48.6%)	23	13 (38.2%)	35	19 (59.4%)	173	148 (15.7%)	118	89 (34.8%)	109	71 (34.1%)	166	91 (49.7%)
SOC　　PT																
血液およびリンパ系障害	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.4%)	－	－	－	－
リンパ節症	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.4%)	－	－	－	－
心臓障害	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.4%)	－	－	－	－
心血管障害	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.4%)	－	－	－	－
耳および迷路障害	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
耳鳴	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
眼障害	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	3	2 (0.8%)	2	2 (1.0%)	1	1 (0.5%)
眼精疲労	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.4%)	－	－	－	－
霰粒腫	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
結膜出血	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.4%)	－	－	－	－
眼痛	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)	－	－
緑内障	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.4%)	－	－	－	－
眼そう痒症	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)	－	－
胃腸障害	2	1 (0.8%)	1	1 (2.7%)	3	2 (5.9%)	3	3 (9.4%)	8	7 (0.7%)	6	5 (2.0%)	9	8 (3.8%)	14	12 (6.6%)
腹部不快感	－	－	－	－	－	－	－	－	3	2 (0.2%)	－	－	1	1 (0.5%)	－	－
腹痛	1	1 (0.8%)	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.1%)	－	－	1	1 (0.5%)	1	1 (0.5%)
上腹部痛	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)	－	－
口角口唇炎	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.4%)	－	－	1	1 (0.5%)
便秘	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.1%)	1	1 (0.4%)	1	1 (0.5%)	2	1 (0.5%)
齲歯	－	－	－	－	－	－	－	－	2	2 (0.2%)	2	2 (0.8%)	－	－	1	1 (0.5%)
下痢	1	1 (0.8%)	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.4%)	－	－	1	1 (0.5%)
口内乾燥	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	－	－
胃炎	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)	3	3 (1.6%)

MedDRA/J Ver.19.1、小児：12～17 歳、成人：18～64 歳

表 2.7.4.7-25　国内臨床試験における小児及び成人の発現時期別の有害事象発現状況（2/8）

		小児								成人							
		ルパタジン群								ルパタジン群							
		2 週以下 (N = 119)		2 週超 12 週以下 (N = 37)		12 週超 26 週以下 (N = 34)		26 週超 (N = 32)		2 週以下 (N = 940)		2 週超 12 週以下 (N = 256)		12 週超 26 週以下 (N = 208)		26 週超 (N = 183)	
		件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体		23	18 (15.1%)	22	18 (48.6%)	23	13 (38.2%)	35	19 (59.4%)	173	148 (15.7%)	118	89 (34.8%)	109	71 (34.1%)	166	91 (49.7%)
SOC	PT																
	胃食道逆流性疾患	−	−	−	−	−	−	1	1 (3.1%)	−	−	−	−	−	−	−	−
	胃腸炎	−	−	−	−	2	1 (2.9%)	2	2 (6.3%)	−	−	1	1 (0.4%)	1	1 (0.5%)	1	1 (0.5%)
	歯肉炎	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	2	1 (0.5%)	1	1 (0.5%)
	舌炎	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	1	1 (0.5%)
	口唇乾燥	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	1	1 (0.5%)
	悪心	−	−	−	−	1	1 (2.9%)	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
	歯周病	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	1	1 (0.5%)	−	−
	口内炎	−	−	1	1 (2.7%)	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
	口唇のひび割れ	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	1	1 (0.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態		1	1 (0.8%)	−	−	−	−	−	−	10	10 (1.1%)	7	6 (2.3%)	−	−	1	1 (0.5%)
	疲労	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	1	1 (0.4%)	−	−	−	−
	異常感	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	1	1 (0.5%)
	倦怠感	1	1 (0.8%)	−	−	−	−	−	−	6	6 (0.6%)	1	1 (0.4%)	−	−	−	−
	末梢性浮腫	−	−	−	−	−	−	−	−	1	1 (0.1%)	−	−	−	−	−	−
	発熱	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	1	1 (0.4%)	−	−	−	−
	口渇	−	−	−	−	−	−	−	−	3	3 (0.3%)	4	4 (1.6%)	−	−	−	−
肝胆道系障害		−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	1	1 (0.4%)	−	−	1	1 (0.5%)
	肝機能異常	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	1	1 (0.4%)	−	−	−	−
	薬物性肝障害	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	1	1 (0.5%)
免疫系障害		−	−	−	−	−	−	1	1 (3.1%)	−	−	−	−	−	−	3	3 (1.6%)
	食物アレルギー	−	−	−	−	−	−	1	1 (3.1%)	−	−	−	−	−	−	−	−
	過敏症	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	1	1 (0.5%)
	季節性アレルギー	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	2	2 (1.1%)

MedDRA/J Ver.19.1、小児：12～17 歳、成人：18～64 歳

表 2.7.4.7-25　国内臨床試験における小児及び成人の発現時期別の有害事象発現状況（3/8）

	小児								成人							
	ルパタジン群								ルパタジン群							
	2 週以下 (N = 119)		2 週超 12 週以下 (N = 37)		12 週超 26 週以下 (N = 34)		26 週超 (N = 32)		2 週以下 (N = 940)		2 週超 12 週以下 (N = 256)		12 週超 26 週以下 (N = 208)		26 週超 (N = 183)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体	23	18 (15.1%)	22	18 (48.6%)	23	13 (38.2%)	35	19 (59.4%)	173	148 (15.7%)	118	89 (34.8%)	109	71 (34.1%)	166	91 (49.7%)
SOC　PT																
感染症および寄生虫症	6	5 (4.2%)	8	6 (16.2%)	13	8 (23.5%)	19	12 (37.5%)	18	18 (1.9%)	35	33 (12.9%)	45	37 (17.8%)	88	62 (33.9%)
膿瘍	－	－	－	－	－	－	1	1 (3.1%)	－	－	－	－	－	－	－	－
膿疱性ざ瘡	－	－	－	－	1	1 (2.9%)	1	1 (3.1%)	－	－	1	1 (0.4%)	－	－	1	1 (0.5%)
急性副鼻腔炎	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
気管支炎	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)	2	2 (1.1%)
蜂巣炎	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.4%)	－	－	－	－
結膜炎	1	1 (0.8%)	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
膀胱炎	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
眼膿瘍	－	－	1	1 (2.7%)	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
毛包炎	－	－	1	1 (2.7%)	－	－	－	－	－	－	－	－	4	4 (1.9%)	3	2 (1.1%)
せつ	－	－	1	1 (2.7%)	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
胃腸炎	1	1 (0.8%)	1	1 (2.7%)	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
ウイルス性胃腸炎	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)	－	－
手足口病	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.4%)	－	－	－	－
単純ヘルペス	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.4%)	－	－	1	1 (0.5%)
帯状疱疹	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.4%)	－	－	2	2 (1.1%)
膿痂疹	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)	1	1 (0.5%)
感染	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)	－	－
インフルエンザ	－	－	－	－	－	－	1	1 (3.1%)	－	－	2	2 (0.8%)	－	－	7	7 (3.8%)
鼻咽頭炎	2	2 (1.7%)	4	4 (10.8%)	12	8 (23.5%)	15	9 (28.1%)	12	12 (1.3%)	22	21 (8.2%)	30	24 (11.5%)	54	44 (24.0%)
中耳炎	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.4%)	－	－	－	－
爪囲炎	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)	2	1 (0.5%)
咽頭炎	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	2	2 (1.0%)	－	－
鼻炎	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.4%)	－	－	－	－

MedDRA/J Ver.19.1、小児：12～17 歳、成人：18～64 歳

表 2.7.4.7-25　国内臨床試験における小児及び成人の発現時期別の有害事象発現状況（4/8）

		小児								成人							
		ルパタジン群								ルパタジン群							
		2 週以下 (N = 119)		2 週超 12 週以下 (N = 37)		12 週超 26 週以下 (N = 34)		26 週超 (N = 32)		2 週以下 (N = 940)		2 週超 12 週以下 (N = 256)		12 週超 26 週以下 (N = 208)		26 週超 (N = 183)	
		件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体		23	18 (15.1%)	22	18 (48.6%)	23	13 (38.2%)	35	19 (59.4%)	173	148 (15.7%)	118	89 (34.8%)	109	71 (34.1%)	166	91 (49.7%)
SOC	PT																
	副鼻腔炎	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.4%)	－	－	1	1 (0.5%)
	股部白癬	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.4%)	－	－	－	－
	足部白癬	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)	－	－
	扁桃炎	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
	上気道感染	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	－	－
	腟感染	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	－	－
	外陰部腟カンジダ症	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	－	－
	肛門膿瘍	1	1 (0.8%)	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	アデノイド咽頭炎	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)	－	－
	膿痂疹性湿疹	－	－	－	－	－	－	1	1 (3.1%)	－	－	－	－	－	－	－	－
	感染性腸炎	1	1 (0.8%)	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	ダニ皮膚炎	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)	－	－
	口腔ヘルペス	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	2	2 (0.8%)	－	－	7	6 (3.3%)
	ノロウイルス性胃腸炎	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	－	－
	鼻ヘルペス	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)	2	1 (0.5%)
傷害、中毒および処置合併症		1	1 (0.8%)	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.1%)	11	8 (3.1%)	11	11 (5.3%)	8	7 (3.8%)
	節足動物刺傷	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	8	5 (2.0%)	9	9 (4.3%)	3	3 (1.6%)
	顔面骨骨折	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
	足骨折	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
	靭帯捻挫	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)	－	－
	擦過傷	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.5%)
	挫傷	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.4%)	1	1 (0.5%)	2	2 (1.1%)
	創傷	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	－	－

MedDRA/J Ver.19.1、小児：12～17 歳、成人：18～64 歳

表 2.7.4.7-25　国内臨床試験における小児及び成人の発現時期別の有害事象発現状況（5/8）

		小児								成人							
		ルパタジン群								ルパタジン群							
		2 週以下 (N = 119)		2 週超 12 週以下 (N = 37)		12 週超 26 週以下 (N = 34)		26 週超 (N = 32)		2 週以下 (N = 940)		2 週超 12 週以下 (N = 256)		12 週超 26 週以下 (N = 208)		26 週超 (N = 183)	
		件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体		23	18 (15.1%)	22	18 (48.6%)	23	13 (38.2%)	35	19 (59.4%)	173	148 (15.7%)	118	89 (34.8%)	109	71 (34.1%)	166	91 (49.7%)
SOC	PT																
	熱傷	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.4%)	—	—	—	—
	骨端損傷	1	1 (0.8%)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	会陰損傷	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.4%)	—	—	—	—
臨床検査		8	7 (5.9%)	3	3 (8.1%)	—	—	1	1 (3.1%)	35	27 (2.9%)	7	5 (2.0%)	4	4 (1.9%)	10	9 (4.9%)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	—	—	—	—	—	—	—	—	5	5 (0.5%)	1	1 (0.4%)	—	—	—	—
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1 (0.8%)	—	—	—	—	—	—	5	5 (0.5%)	1	1 (0.4%)	—	—	—	—
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	4 (3.4%)	1	1 (2.7%)	—	—	1	1 (3.1%)	6	6 (0.6%)	2	2 (0.8%)	3	3 (1.4%)	5	5 (2.7%)
	血中尿素増加	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.1%)	—	—	—	—	—	—
	好酸球数増加	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.5%)
	γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.1%)	—	—	—	—	1	1 (0.5%)
	尿中ブドウ糖陽性	—	—	1	1 (2.7%)	—	—	—	—	5	5 (0.5%)	—	—	—	—	—	—
	尿中血陽性	—	—	—	—	—	—	—	—	4	4 (0.4%)	—	—	1	1 (0.5%)	—	—
	白血球数増加	—	—	1	1 (2.7%)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	尿中蛋白陽性	2	2 (1.7%)	—	—	—	—	—	—	5	5 (0.5%)	—	—	—	—	1	1 (0.5%)
	血中アルカリホスファターゼ増加	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.1%)	—	—	—	—	—	—
	リンパ球形態異常	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.1%)	—	—	—	—	—	—
	尿中ウロビリノーゲン増加	1	1 (0.8%)	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.1%)	1	1 (0.4%)	—	—	—	—
	肝機能検査値上昇	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	2 (0.8%)	—	—	2	2 (1.1%)

MedDRA/J Ver.19.1、小児：12～17 歳、成人：18～64 歳

表 2.7.4.7-25 国内臨床試験における小児及び成人の発現時期別の有害事象発現状況（6/8）

	小児								成人							
	ルパタジン群								ルパタジン群							
	2 週以下 (N = 119)		2 週超 12 週以下 (N = 37)		12 週超 26 週以下 (N = 34)		26 週超 (N = 32)		2 週以下 (N = 940)		2 週超 12 週以下 (N = 256)		12 週超 26 週以下 (N = 208)		26 週超 (N = 183)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体	23	18 (15.1%)	22	18 (48.6%)	23	13 (38.2%)	35	19 (59.4%)	173	148 (15.7%)	118	89 (34.8%)	109	71 (34.1%)	166	91 (49.7%)
SOC PT																
代謝および栄養障害	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.5%)	1	1 (0.5%)
脱水	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.5%)	—	—
高コレステロール血症	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.5%)
筋骨格系および結合組織障害	—	—	1	1 (2.7%)	1	1 (2.9%)	2	2 (6.3%)	4	4 (0.4%)	7	6 (2.3%)	8	7 (3.4%)	5	5 (2.7%)
関節痛	—	—	1	1 (2.7%)	1	1 (2.9%)	—	—	1	1 (0.1%)	—	—	2	2 (1.0%)	—	—
背部痛	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.1%)	3	3 (1.2%)	2	2 (1.0%)	1	1 (0.5%)
筋膜炎	—	—	—	—	—	—	1	1 (3.1%)	—	—	1	1 (0.4%)	—	—	—	—
筋痙縮	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.1%)	—	—	—	—	—	—
筋肉痛	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	1 (0.4%)	3	3 (1.4%)	—	—
頚部痛	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.5%)	1	1 (0.5%)
変形性関節症	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.5%)
四肢痛	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.4%)	—	—	—	—
関節周囲炎	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.5%)
腱炎	—	—	—	—	—	—	1	1 (3.1%)	—	—	—	—	—	—	—	—
椎間板突出	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.5%)
筋骨格硬直	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.1%)	—	—	—	—	—	—
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	—	—	1	1 (2.7%)	1	1 (2.9%)	1	1 (3.1%)	1	1 (0.1%)	2	2 (0.8%)	3	3 (1.4%)	1	1 (0.5%)
皮膚乳頭腫	—	—	1	1 (2.7%)	1	1 (2.9%)	1	1 (3.1%)	1	1 (0.1%)	2	2 (0.8%)	2	2 (1.0%)	1	1 (0.5%)
線維性組織球腫	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.5%)	—	—
神経系障害	4	4 (3.4%)	4	4 (10.8%)	—	—	1	1 (3.1%)	84	82 (8.7%)	17	17 (6.6%)	4	4 (1.9%)	6	5 (2.7%)
自律神経失調	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.5%)
浮動性めまい	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.1%)	—	—	—	—	1	1 (0.5%)
頭痛	—	—	1	1 (2.7%)	—	—	—	—	3	3 (0.3%)	3	3 (1.2%)	2	2 (1.0%)	4	3 (1.6%)

	小児								成人							
	ルパタジン群								ルパタジン群							
	2 週以下 (N = 119)		2 週超 12 週以下 (N = 37)		12 週超 26 週以下 (N = 34)		26 週超 (N = 32)		2 週以下 (N = 940)		2 週超 12 週以下 (N = 256)		12 週超 26 週以下 (N = 208)		26 週超 (N = 183)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体	23	18 (15.1%)	22	18 (48.6%)	23	13 (38.2%)	35	19 (59.4%)	173	148 (15.7%)	118	89 (34.8%)	109	71 (34.1%)	166	91 (49.7%)
SOC PT																

MedDRA/J Ver.19.1、小児：12～17 歳、成人：18～64 歳

表 2.7.4.7-25　国内臨床試験における小児及び成人の発現時期別の有害事象発現状況（7/8）

		小児								成人							
		ルパタジン群								ルパタジン群							
		2 週以下 (N = 119)		2 週超 12 週以下 (N = 37)		12 週超 26 週以下 (N = 34)		26 週超 (N = 32)		2 週以下 (N = 940)		2 週超 12 週以下 (N = 256)		12 週超 26 週以下 (N = 208)		26 週超 (N = 183)	
		件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体		23	18 (15.1%)	22	18 (48.6%)	23	13 (38.2%)	35	19 (59.4%)	173	148 (15.7%)	118	89 (34.8%)	109	71 (34.1%)	166	91 (49.7%)
SOC	PT																
	感覚鈍麻	−	−	1	1 (2.7%)	−	−	−	−	1	1 (0.1%)	1	1 (0.4%)	−	−	−	−
	痙攣発作	−	−	−	−	−	−	1	1 (3.1%)	−	−	−	−	−	−	−	−
	傾眠	4	4 (3.4%)	2	2 (5.4%)	−	−	−	−	79	79 (8.4%)	13	13 (5.1%)	2	2 (1.0%)	−	−
妊娠、産褥および周産期の状態		−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	1	1 (0.4%)	−	−	−	−
	妊娠	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	1	1 (0.4%)	−	−	−	−
腎および尿路障害		−	−	−	−	−	−	−	−	1	1 (0.1%)	−	−	−	−	1	1 (0.5%)
	水腎症	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	1	1 (0.5%)
	頻尿	−	−	−	−	−	−	−	−	1	1 (0.1%)	−	−	−	−	−	−
生殖系および乳房障害		−	−	−	−	−	−	2	1 (3.1%)	1	1 (0.1%)	−	−	1	1 (0.5%)	2	2 (1.1%)
	月経困難症	−	−	−	−	−	−	2	1 (3.1%)	1	1 (0.1%)	−	−	−	−	−	−
	不規則月経	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	1	1 (0.5%)	−	−
	卵巣嚢胞	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	1	1 (0.5%)
	性器出血	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	1	1 (0.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1	1 (0.8%)	−	−	−	−	1	1 (3.1%)	2	2 (0.2%)	6	6 (2.3%)	2	2 (1.0%)	1	1 (0.5%)
	喘息	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	2	2 (0.8%)	1	1 (0.5%)	−	−
	咳嗽	−	−	−	−	−	−	−	−	1	1 (0.1%)	2	2 (0.8%)	−	−	−	−
	鼻出血	1	1 (0.8%)	−	−	−	−	−	−	−	−	1	1 (0.4%)	−	−	−	−
	アレルギー性鼻炎	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	1	1 (0.5%)
	上気道の炎症	−	−	−	−	−	−	1	1 (3.1%)	−	−	1	1 (0.4%)	1	1 (0.5%)	−	−
	口腔咽頭痛	−	−	−	−	−	−	−	−	1	1 (0.1%)	−	−	−	−	−	−
皮膚および皮下組織障害		−	−	4	4 (10.8%)	5	5 (14.7%)	4	3 (9.4%)	8	8 (0.9%)	13	12 (4.7%)	19	18 (8.7%)	22	18 (9.8%)
	ざ瘡	−	−	−	−	2	2 (5.9%)	1	1 (3.1%)	1	1 (0.1%)	1	1 (0.4%)	2	2 (1.0%)	−	−
	円形脱毛症	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	1	1 (0.4%)	−	−	1	1 (0.5%)

MedDRA/J Ver.19.1、小児：12～17 歳、成人：18～64 歳

表 2.7.4.7-25　国内臨床試験における小児及び成人の発現時期別の有害事象発現状況（8/8）

		小児								成人							
		ルパタジン群								ルパタジン群							
		2 週以下 (N = 119)		2 週超 12 週以下 (N = 37)		12 週超 26 週以下 (N = 34)		26 週超 (N = 32)		2 週以下 (N = 940)		2 週超 12 週以下 (N = 256)		12 週超 26 週以下 (N = 208)		26 週超 (N = 183)	
		件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体		23	18 (15.1%)	22	18 (48.6%)	23	13 (38.2%)	35	19 (59.4%)	173	148 (15.7%)	118	89 (34.8%)	109	71 (34.1%)	166	91 (49.7%)
SOC	PT																
	皮膚嚢腫	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	2 (1.0%)	3	3 (1.6%)
	皮膚炎	—	—	—	—	1	1 (2.9%)	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.5%)	3	1 (0.5%)
	アトピー性皮膚炎	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.4%)	1	1 (0.5%)	—	—
	接触皮膚炎	—	—	1	1 (2.7%)	—	—	1	1 (3.1%)	1	1 (0.1%)	2	2 (0.8%)	2	2 (1.0%)	5	5 (2.7%)
	薬疹	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.5%)
	皮膚乾燥	—	—	—	—	1	1 (2.9%)	—	—	—	—	—	—	—	—	2	2 (1.1%)
	異汗性湿疹	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.1%)	—	—	—	—	—	—
	湿疹	—	—	1	1 (2.7%)	—	—	2	2 (6.3%)	4	4 (0.4%)	7	7 (2.7%)	5	5 (2.4%)	3	2 (1.1%)
	皮膚肉芽腫	—	—	1	1 (2.7%)	1	1 (2.9%)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	嵌入爪	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.5%)	—	—
	汗疹	—	—	1	1 (2.7%)	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.4%)	2	2 (1.0%)	—	—
	発疹	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.1%)	—	—	—	—	—	—
	酒さ	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.5%)
	皮膚びらん	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.5%)	—	—
	日光皮膚炎	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.5%)	—	—
	蕁麻疹	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.5%)	—	—
	乾皮症	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	2 (1.1%)
	手皮膚炎	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.5%)

MedDRA/J Ver.19.1、小児：12～17 歳、成人：18～64 歳

［5.3.5.3.1　統合解析結果　表 6.1.9 を引用］

表 2.7.4.7-26　国内臨床試験における小児及び成人の発現時期別の副作用発現状況（1/2）

		小児								成人							
		ルパタジン群								ルパタジン群							
		2 週以下 (N = 119)		2 週超 12 週以下 (N = 37)		12 週超 26 週以下 (N = 34)		26 週超 (N = 32)		2 週以下 (N = 940)		2 週超 12 週以下 (N = 256)		12 週超 26 週以下 (N = 208)		26 週超 (N = 183)	
		件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体		5	5 (4.2%)	3	3 (8.1%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	122	106 (11.3%)	22	20 (7.8%)	3	2 (1.0%)	3	2 (1.1%)
SOC	PT																
胃腸障害		—	—	—	—	—	—	—	—	3	3 (0.3%)	2	2 (0.8%)	1	1 (0.5%)	2	1 (0.5%)
	腹部不快感	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.1%)	—	—	—	—	—	—
	便秘	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.1%)	1	1 (0.4%)	1	1 (0.5%)	2	1 (0.5%)
	下痢	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.4%)	—	—	—	—
	口内乾燥	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.1%)	—	—	—	—	—	—
一般・全身障害および投与部位の状態		—	—	—	—	—	—	—	—	10	10 (1.1%)	4	4 (1.6%)	—	—	—	—
	倦怠感	—	—	—	—	—	—	—	—	6	6 (0.6%)	—	—	—	—	—	—
	末梢性浮腫	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.1%)	—	—	—	—	—	—
	口渇	—	—	—	—	—	—	—	—	3	3 (0.3%)	4	4 (1.6%)	—	—	—	—
肝胆道系障害		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.4%)	—	—	—	—
	肝機能異常	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.4%)	—	—	—	—
臨床検査		1	1 (0.8%)	1	1 (2.7%)	—	—	—	—	27	20 (2.1%)	2	2 (0.8%)	—	—	1	1 (0.5%)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	—	—	—	—	—	—	—	—	5	5 (0.5%)	—	—	—	—	—	—
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	—	—	—	—	—	—	—	—	5	5 (0.5%)	—	—	—	—	—	—
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	—	—	—	—	—	—	—	—	2	2 (0.2%)	—	—	—	—	—	—
	血中尿素増加	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1 (0.1%)	—	—	—	—	—	—

MedDRA/J Ver.19.1、小児：12～17 歳、成人：18～64 歳

表 2.7.4.7-26　国内臨床試験における小児及び成人の発現時期別の副作用発現状況（2/2）

		小児								成人							
		ルパタジン群								ルパタジン群							
		2 週以下 (N = 119)		2 週超 12 週以下 (N = 37)		12 週超 26 週以下 (N = 34)		26 週超 (N = 32)		2 週以下 (N = 940)		2 週超 12 週以下 (N = 256)		12 週超 26 週以下 (N = 208)		26 週超 (N = 183)	
		件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体		5	5 (4.2%)	3	3 (8.1%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	122	106 (11.3%)	22	20 (7.8%)	3	2 (1.0%)	3	2 (1.1%)
SOC	PT																
	尿中ブドウ糖陽性	－	－	－	－	－	－	－	－	4	4 (0.4%)	－	－	－	－	－	－
	尿中血陽性	－	－	－	－	－	－	－	－	3	3 (0.3%)	－	－	－	－	－	－
	白血球数増加	－	－	1	1 (2.7%)	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	尿中蛋白陽性	－	－	－	－	－	－	－	－	4	4 (0.4%)	－	－	－	－	－	－
	血中アルカリホスファターゼ増加	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	－	－
	リンパ球形態異常	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	－	－
	尿中ウロビリノーゲン増加	1	1 (0.8%)	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	－	－
	肝機能検査値上昇	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	2	2 (0.8%)	－	－	1	1 (0.5%)
筋骨格系および結合組織障害		－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	－	－
	筋痙縮	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	－	－
神経系障害		4	4 (3.4%)	2	2 (5.4%)	－	－	－	－	80	78 (8.3%)	13	13 (5.1%)	2	2 (1.0%)	－	－
	浮動性めまい	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	－	－
	頭痛	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	－	－
	感覚鈍麻	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.4%)	－	－	－	－
	傾眠	4	4 (3.4%)	2	2 (5.4%)	－	－	－	－	78	78 (8.3%)	12	12 (4.7%)	2	2 (1.0%)	－	－
皮膚および皮下組織障害		－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	－	－
	発疹	－	－	－	－	－	－	－	－	1	1 (0.1%)	－	－	－	－	－	－

MedDRA/J Ver.19.1、小児：12～17 歳、成人：18～64 歳

［5.3.5.3.1　統合解析結果　表 6.1.10 を引用］

目次

2.7.5 参考文献 2
2.7.5.1 2.7.1「生物薬剤学及び関連する分析法の概要」で使用した参考文献 2
2.7.5.2 2.7.2「臨床薬理の概要」で使用した参考文献 2
2.7.5.3 2.7.3「臨床的有効性の概要：AR」で使用した参考文献 3
2.7.5.4 2.7.3「臨床的有効性の概要：CU 及び皮膚疾患に伴うそう痒」で使用した参考文献 4
2.7.5.5 2.7.4「臨床的安全性の概要」で使用した参考文献 4

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 2.7.1「生物薬剤学及び関連する分析法の概要」で使用した参考文献

1) Consensus Conference of Washington. Analytical methods validation: bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetics studies. J Pharm Sci. 1992; 81(3):309-312.

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

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

4) Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System; May 2001 Guidance for Industry; U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), U.S. Government Printing Office: Washington, DC, August 2000.

5) Keshavarz AA, Rahimi A. The Effect of Two Different Doses of Omeprazole on Gastric pH in I.C.U. Patients. IJMS. 2004 Mar; 29(1): 40-42.

2.7.5.2 2.7.2「臨床薬理の概要」で使用した参考文献

1) Kupferschmidt HHT, Ha HR, Ziegler WH, Meier PJ, Krähenbühl S. Interaction between grapefruit juice and midazolam in humans. Clin Pharmacol Ther. 1995; 58: 20-28.

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

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

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

5) Margolis JM, O'Donell JP, Mankowski DC, Ekins S, Obach RS. (R)-, (S)-, and racemic fluoxetine *N*-demethylation by human cytochrome P450 enzymes. Drug Metab Dispos. 2000; 28(10): 1187-1191.

6) Barbanoj MJ, García-Gea C, Morte A, Izquierdo I, Pérez I, Jané F. Central and peripheral evaluation of rupatadine, a new antihistamine/platelet-activating factor antagonist, at different doses in healthy volunteers. Neuropsychobiology. 2004; 50: 311-321.

7) 橋本敏夫, 笠井英史, 山田雅之, 榊秀之, 半田淳, 滝沢毅, 他. 臨床薬理試験における薬物動態の線形性に関する統計学的評価. 薬物動態, Xenobio Metabol and Dispos. 2001; 16(3): 244-252.

8) アボットジャパン株式会社. ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL に関する資料 第 2 部 CTD の概要 2.7 臨床概要. 平成 20 年 4 月 16 日

9) Hilbert J, Radwanski E, Affrime MB, Perentesis G, Symchowicz S, Zampaglione N. Excretion of loratadine in human breast milk. J Clin Pharmacol. 1988 Mar; 28(3): 234-239.

10) SmPC Desloratadine. Merck Sharp & Dohme Ltd. January 2006.

11) Simons FE, Simons KJ. Pharmacokinetic optimisation of histamine H_1-receptor antagonist therapy. Clin Pharmacokinet. 1991; 21(5): 372-393.

12) Slater JW, Zechnich AD, Haxby DG. Second-generation antihistamines. A comparative review. Drugs. 1999; 57(1): 31-47.

13) Gupta S, Banfield C, Kantesaria B, Marino M, Clement R, Affrime M, et al. Pharmacokinetic and safety profile of desloratadine and fexofenadine when coadministered with azithromycin: a randomized, placebo-controlled, parallel-group study. Clin Ther. 2001; 23(3): 451-466.

14) Schwarz UI, Gramatté T, Krappweis J, Oertel R, Kirch W. P-glycoprotein inhibitor erythromycin increases oral bioavailability of talinolol in humans. Int J Clin Pharmacol Ther. 2000 Apr; 38(4): 161-167.

15) 大西明弘. 慢性肝炎・肝硬変患者における解毒機能の低下とチトクローム P450 遺伝的多型の関わり. 慈恵医大誌. 2011; 126: 71-78.

16) 国立医薬品食品衛生研究所. ロラタジン原末、クラリチン錠 10 mg 審査報告書. 平成 14 年 4 月 10 日.

17) Peña J, Carbo ML, Solans A, Nadal T, Izquierdo I, Merlos M. Antihistaminic effects of rupatadine and PKPD modelling. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2008; 33(2): 107-116.

18) Barrón S, Roman J, Michelena P, Ramis I, Merlos M. Rupatadine inhibits cytokine production and NF-kB activity by a histamine H_1 receptor dependent mechanism. Rev Rinol. 2006; 6(1): 18.

2.7.5.3 2.7.3「臨床的有効性の概要：AR」で使用した参考文献

1) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 鼻アレルギー診療ガイドライン -通年性鼻炎と花粉症- 2013 年版（改訂第 7 版）. 株式会社ライフ・サイエンス; 2013.

2) 奥田稔, 大久保公裕, 藤田洋祐. アレルギー性鼻炎の新しい重症度分類-スコア化の試み-. アレルギーの領域. 1997; 4(11): 97(1583)-102(1588).

3) EMEA/CHMP/EWP/2455/02. Guidance on the Clinical development of Medicinal Products for the treatment of Allergic Rhino-Conjunctivitis. European Medicines Agency. October 2004.

4) Scadding GK. Clinical assessment of antihistamines in rhinitis. ClinExp Allergy. 1999; 29(Suppl 3): 77-81.

2.7.5.4 2.7.3「臨床的有効性の概要：CU 及び皮膚疾患に伴うそう痒」で使用した参考文献

1) 秀道広, 森田栄伸, 古川福実, 塩原哲夫, 相馬良直, 亀好良一, 他. 蕁麻疹診療ガイドライン. 日皮会誌. 2011; 121(7): 1339-88.

2) 野波英一郎, 岩崎由雄, 白取昭, 片山洋, 久木田淳. 皮膚掻痒症に対するオキサトミドの臨床的検討－多施設二重盲検試験－. 西日皮膚. 1983; 45(6): 1042-1051.

3) 岩本和真, 三原祥嗣, 高萩俊輔, 田中稔彦, 亀好良一, 信藤肇. 慢性蕁麻疹患者 QOL の検討－ガイドライン治療が QOL に及ぼす影響－. 日皮会誌. 2010; 120(10): 2031-2037.

4) 一般社団法人日本アレルギー学会アトピー性皮膚炎ガイドライン専門部会. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2012（第 1 版）. 株式会社協和企画. 2012.

5) Giménez-Arnau A, Izquierdo I, Maurer M. The use of a responder analysis to identify clinically meaningful differences in chronic urticaria patients following placebo- controlled treatment with rupatadine 10 and 20 mg. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009 Sep; 23(9): 1088-1091.

6) Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau AM, et al. EAACI/GA^{2}LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. Allergy. 2009; 64: 1427-1443.

2.7.5.5 2.7.4「臨床的安全性の概要」で使用した参考文献

1) 大西明弘. 慢性肝炎・肝硬変患者における解毒機能の低下とチトクローム P450 遺伝的多型の関わり. 慈恵医大誌. 2011; 126: 71-78.

2) 国立医薬品食品衛生研究所. ロラタジン原末、クラリチン錠 10 mg　審査報告書. 平成 14 年 4 月 10 日.

3) 帝國製薬株式会社. TK-041　対面助言（医薬品[redacted]相談）：P[redacted] に係る照会事項（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日付）に対する回答について. 平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日

4) Hilbert J, Radwanski E, Affrime MB, Perentesis G, Symchowicz S, Zampaglione N. Excretion of loratadine in human breast milk. J Clin Pharmacol. 1988 Mar; 28(3): 234-239.

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

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