目次

2.7.6.1 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、資料番号 5.3.1.2.1、参考資料） 23
2.7.6.2 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]、資料番号 5.3.2.1.1、参考資料） 33
2.7.6.3 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]、資料番号 5.3.2.1.2、参考資料） 34
2.7.6.4 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、資料番号 5.3.2.2.1、参考資料） 35
2.7.6.5 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、資料番号 5.3.2.2.2、参考資料） 36
2.7.6.6 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、資料番号 5.3.2.2.3、参考資料） 37
2.7.6.7 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、資料番号 5.3.2.2.4、参考資料） 38
2.7.6.8 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、資料番号 5.3.2.2.5、参考資料） 40
2.7.6.9 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、資料番号 5.3.2.2.6、参考資料） 41
2.7.6.10 ルパタジンとヒト OATP1B1 及び OATP1B3 取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]-[redacted]-[redacted]20[redacted]、資料番号 5.3.2.2.7、参考資料） 42
2.7.6.11 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、資料番号 5.3.2.2.8、参考資料） 43
2.7.6.12 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/[redacted]、資料番号 5.3.3.1.1、参考資料） 45
2.7.6.13 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]、資料番号 5.3.3.1.2、参考資料） 64
2.7.6.14 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]、資料番号 5.3.3.1.3、参考資料） 73
2.7.6.15 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（試験番号 URC 023/993407、資料番号 5.3.3.1.4、参考資料） 81

2.7.6.16 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、資料番号 5.3.3.3.1、参考資料） 89
2.7.6.17 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、資料番号 5.3.3.4.1、参考資料） 99
2.7.6.18 健康被験者にルパタジン 10 mg 及びグレープフルーツジュースを投与したときの相互作用を評価する、非盲検、無作為化、2 群 2 期クロスオーバー試験（試験番号 IC03RUP/I[redacted]、資料番号 5.3.3.4.2、参考資料） 107
2.7.6.19 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、資料番号 5.3.3.4.3、参考資料） 118
2.7.6.20 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]、資料番号 5.3.3.4.4、参考資料） 127
2.7.6.21 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相互作用を評価する試験（試験番号 UR/FC[redacted]/I-03、資料番号 5.3.3.4.5、参考資料） 139
2.7.6.22 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]、資料番号 5.3.3.4.6、参考資料） 148
2.7.6.23 健康被験者にルパタジン 10 mg とミダゾラム 7.5 mg を絶食下で併用投与したときの薬物動態を評価する、非無作為化、非盲検、単回投与試験（試験番号 DC01/RUP/I[redacted]、資料番号 5.3.3.4.7、参考資料） 161
2.7.6.24 健康成人被験者に新規の H1 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、資料番号 5.3.4.1.1、参考資料） 171
2.7.6.25 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、資料番号 5.3.4.1.2、参考資料） 184
2.7.6.26 健康被験者にルパタジンフマル酸塩（10、20、40 及び 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、資料番号 5.3.4.1.3、参考資料） 190
2.7.6.27 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、資料番号 5.3.4.1.4、参考資料） 200

2.7.6.28 SAR 患者を対象とした二重盲検比較試験（試験番号：TK-041-0101、資料番号 5.3.5.1.1ar、評価資料） 209
2.7.6.29 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 477/21212、資料番号 5.3.5.1.2ar、参考資料） 238
2.7.6.30 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、資料番号 5.3.5.1.3ar、参考資料） 251
2.7.6.31 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]、資料番号 5.3.5.1.4ar、参考資料） 266
2.7.6.32 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、資料番号 5.3.5.1.5ar、参考資料） 282
2.7.6.33 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、資料番号 5.3.5.1.6ar、参考資料） 306
2.7.6.34 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、資料番号 5.3.5.1.7ar、参考資料） 321
2.7.6.35 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、資料番号 5.3.5.1.8ar、参考資料） 336
2.7.6.36 アレルギー性鼻炎（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気流に対する効果を評価した比較試験（試験番号 IC04RUP/II[redacted]、資料番号 5.3.5.1.9ar、参考資料） 351
2.7.6.37 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、資料番号 5.3.5.1.10ar、参考資料） 361
2.7.6.38 ルパタジン投与後の血小板活性化因子（PAF）経鼻投与の効果に対する阻害試験（試験番号 DC/03/RUP/I[redacted]、資料番号 5.3.5.1.11ar、参考資料） 372
2.7.6.39 PAR 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 477/21416、資料番号 5.3.5.1.12ar、参考資料） 398
2.7.6.40 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]、資料番号 5.3.5.1.13ar、参考資料） 410
2.7.6.41 PAR 患者にルパタジン 20 mg、10 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、資料番号 5.3.5.1.14ar、参考資料） 433

2.7.6.42 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、資料番号 5.3.5.1.15ar、参考資料） 449
2.7.6.43 PAR 患者にルパタジン 10 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、資料番号 5.3.5.1.16a、参考資料） 468
2.7.6.44 韓国人 PAR 患者を対象としたルパタジンの有効性及び安全性を評価する 4 週間、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ及び実薬対照、第 III 相ブリッジング試験（試験番号 AGR_P3、資料番号 5.3.5.1.17ar、参考資料） 488
2.7.6.45 CU 患者を対象とした二重盲検比較試験（試験番号 TK-041-0201、資料番号 5.3.5.1.1u-sp、評価資料） 505
2.7.6.46 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、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（試験番号 IC02RUP/II[redacted]、資料番号 5.3.5.1.2u-sp、参考資料） 531
2.7.6.47 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]、資料番号 5.3.5.1.3u-sp、参考資料） 550
2.7.6.48 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 DM03RUP/IV/[redacted]、資料番号 5.3.5.1.4u-sp、参考資料） 566
2.7.6.49 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 DC02RUP/IV/[redacted]、資料番号 5.3.5.1.5u-sp、参考資料） 573
2.7.6.50 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（試験番号 TK-041-0102、資料番号 5.3.5.2.1、評価資料） 586
2.7.6.51 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、資料番号 5.3.5.2.2、評価資料） 620
2.7.6.52 中等度から重度の通年性アレルギー性鼻炎患者にルパタジン 10 mg を 12 箇月間投与したときの長期安全性及び忍容性を評価する、多施設共同、非盲検試験（試験番号 IC011RUP/4[redacted]、資料番号 5.3.5.2.3、参考資料） 666
2.7.6.53 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 IC012RUP/1[redacted]、資料番号 5.3.5.4.1、評価資料） 677
2.7.6.54 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]、資料番号 5.3.5.4.2、参考資料） 706

2.7.6.55 健康被験者にルパタジン 1 日 60 mg、80 mg、100 mg 又はプラセボを 6 日間投与したときの忍容性を評価する臨床試験（試験番号 IC013RUP/1[redacted]、資料番号 5.3.5.4.3、参考資料） 728
2.7.6.56 健康被験者にルパタジン 10 mg、ヒドロキシジン 50 mg 及びプラセボを投与したときの運転能力への影響を比較する、無作為化、二重盲検、3 期クロスオーバー試験（試験番号 DM02RUP/IV[redacted]、資料番号 5.3.5.4.4、参考資料） ... 737
2.7.6.57 ルパタジンと中枢神経抑制剤の薬力学的相互作用を評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験（試験番号 IC014RUP/1[redacted]、資料番号 5.3.5.4.5、参考資料） 751

用語及び略語一覧

略語	定義	定義（日本語）
β-HCG	Beta chorionic gonadotropin	β-絨毛性ゴナドトロピン
γ-GTP	Gamma-glutamyl transferase	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
λz/Lz	（Terminal） elimination rate constant	（最終）消失速度定数
ACU	Acquired cold urticaria	寒冷蕁麻疹
ADP	Adenosine diphosphate	アデノシン二リン酸
Ae	Amount of drug excreted in the urine	尿中に排出された薬物の量
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
AMP	Adenosine monophosphate	アデノシン一リン酸
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
AR	Allergic rhinitis	アレルギー性鼻炎
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	Area under the concentration-time curve	血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{0-16}	Area under the concentration-time curve up to 16 hours	投与開始から 16 時間後までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{0-24}	Area under the concentration-time curve up to 24 hours	投与開始から 24 時間後までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{0-all}、AUC_{all}	Area under the concentration-time curve up to last sample point	投与開始から最終採血時点までの血漿中濃度 - 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
$AUC_{0-\infty}$	Area under the concentration-time curve extrapolated to infinity	投与開始から無限時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
BCP	Desloratadine	デスロラタジン
λz	Elimination rate constant	消失速度定数
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

略語	定義	定義（日本語）
BLQ	Below the lower limit of quantification	定量下限未満
BMI	Body mass index	体格指数
BRT	Brake response time	ブレーキ反応時間
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
C10	Cetirizine 10 mg	セチリジン 10 mg
CAP	Capsulated hydrophilic carrier polymer	CAP
C_{avg}	The observed average drug plasma concentration	平均血漿中濃度
CCPPRB	Comite Consutatif de Protection des Personnes en Recherche Biomedicale	ー
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	ヒト用医薬品委員会
CK（CPK）	Creatine kinase（Creatine phosphokinase）	クレアチンキナーゼ（クレアチンホスホキナーゼ）
C_{max}	Maximum plasma level	最高血漿中濃度
$C_{max\ ss}$	Maximum concentration level at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
C_{min}	Minimum concentration level	最小血漿中濃度
$C_{min\ ss}$	Minimum concentration level at steady state	定常状態における最小血漿中濃度
CL/F	Oral plasma clearance	経口血漿クリアランス
CLR	Renal clearance	腎クリアランス
CLss/F	Apparent total clearance at steady state	定常状態におけるみかけの全身クリアランス
CRF	Case report form	症例報告書
CSS	Score assigned by the investigator to each of the symptoms	治験責任医師等による症状スコア
CSSmean	Mean score assigned by the investigator to each of the symptoms	治験責任医師等による平均症状スコア
CSTT	Critical stimulation time thresholds	許容刺激時間閾値
CT	Computed 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
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

略語	定義	定義（日本語）
DLQI	Dermatology life questionaire index	－
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
ECP	Eosinophil cathionic protein	好酸球陽イオンタンパク
EMEA/EMA	European Medicines Evaluation Agency/ European Medicines Agency	欧州医薬品庁
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food drug administration	米国食品医薬品局
HCG	Human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
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
IgE	Immunoglobulin E	免疫グロブリン E
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
ITT	Intention-to-treat	－
IUD	Intrauterine contraceptive devices	子宮内避妊器具
JCOG	Japan clinical oncology group	日本臨床腫瘍研究グループ
JRQLQ	Japan rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire	日本鼻炎結膜炎 QOL 質問票
JSCO	Japan Society of Clinical Oncology	日本癌治療学会
K_{el}	Terminal elimination rate constant	消失速度定数
Ki	Inhibition constant	阻害定数
Km	Michaelis constant	ミカエリス定数
L10	Loratadine 10 mg	ロラタジン 10 mg
LLT	Lowest level term	下層語
LOCF	Last observation carried forward	－
LSC	Liquid scintillation counter	液体シンチレーションカウンター
MANOVA	Multivariate analysis of variance	多変量分散分析
MDR1	Multidrug resistance protein 1	多剤耐性タンパク質 1

略語	定義	定義（日本語）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
MNW	Mean number of wheals	平均膨疹数
MPS	Mean pruritus score	平均そう痒スコア
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
MTSS	Mean total symptoms score	毎日の平均合計症状スコア
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
NC	Nominal concentration	理論上の濃度
NMR	Nuclear magnetic resonance	核磁気共鳴
NSB	Non-specific binding	非特異的結合
NSS	Nasal symptom score	鼻症状スコア
NNSS	Non nasal symptoms score	鼻以外の症状スコア
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
P	Placebo	プラセボ
PAF	Platelet aggregation factor	血小板活性化因子
PAR	Perennial allergic rhinitis	通年性アレルギー性鼻炎
PBS	Phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩水
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
Pdmax0	Percentage of days during the study period when the daily score of the most severe symptoms was 0	最重症症状スコアが 0 の日数の割合
Pdmax1	Percentage of days during the study period when the daily score of the most severe symptoms was 0 or 1	最重症症状スコアが 1 以下の日数の割合
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
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
PT	Preferred term	基本語
QOL	Quality of life	生活の質

略語	定義	定義（日本語）
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
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	Ftidericia 法による補正 QT
QTcI	QTc interval	QTc 間隔
R10	Rupatadine 10 mg	ルパタジン 10 mg
R20	Rupatadine 20 mg	ルパタジン 20 mg
R_A	Accumulation parameter	－
Rac	Ratio of accumulation	蓄積比
RAST	Radioallergosorbent test	放射性アレルゲン吸着試験
R_F	Fluctuation parameter	－
RQLQ	Rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire	鼻炎結膜炎 QOL 質問票
R_S	Stationarity parameter	－
RT	Reaction time	反応時間
R_{thea}	Theoretical accumulation ratio	－
RTI	Mean correct reaction time	平均補正反応時間
RVP	Rapid visual information processing	急速視覚情報処理
SAR	Seasonal allergic rhinitis	季節性アレルギー鼻炎
SAS	Safety analysis set	安全性解析対象集団
SDHDW	Standard deviation headway	車頭間隔の標準偏差
SDLP	Standard deviation lateral position	走行位置（横位置）の標準偏差
SDSP	Standard deviation speed	走行速度の標準偏差
SOC	System organ class	器官別大分類
SPSS	Statistical package for the social sciences	－
SWM	Spatial working memory	空間作動記憶
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event	治療下で発現した有害事象
$t_{1/2}$	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
t_{min}	Time of occurrence of C_{min}	最小血漿中濃度到達時間

略語	定義	定義（日本語）
TCSS	Sum of the clinical score of all the symptoms	合計臨床症状スコア
TCSSmean	Mean total clinical score of symptom	合計臨床症状平均スコア
TEAE	Treatment emergent adverse event	治療中に発現した有害事象
T4SS	Total nasal symptoms score	鼻症状スコア（鼻閉、鼻汁、くしゃみ、鼻そう痒感）
T5SS	Total symptoms 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
TSS	Total symptoms score	合計症状スコア
TSSmax	Maximum total symptom score	最大合計症状スコア
TSSmean	Mean total symptom score	平均合計症状スコア
UGT	UDP-glucuronosyl transferase	UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ
USDA	United States Department of Agriculture	米国農務省
VAS	Visual analogue scales	主観的評価尺度
VCC	Vienna Challenge Chamber	抗原曝露装置
Vd/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
V_{max}	Maximum reaction rate	最大反応速度
Vz/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
WHO-ART	WHO Adverse Reaction Terminology	WHO 副作用用語集

表 1　臨床試験一覧表（1/11）

試験番号	添付資料番号	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬[a] 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	評価／参考資料
UR/FC[redacted]/I-02	5.3.1.2.1	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	錠剤及び 2 種類の液剤、10 mg 単回投与、経口	12	健康被験者	単回	参考資料
DC05/RUP/I[redacted]	5.3.3.1.1	薬物動態、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	錠剤、10、20、40 mg 反復投与、経口、1 日 1 回	27（被験薬 21 名、プラセボ 6 名）	健康被験者	5 日間	参考資料
RD 477/209[redacted]	5.3.3.1.2	薬物動態、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	錠剤、10、20、40 mg 単回投与、経口	8	健康被験者	単回	参考資料
RD 477/209[redacted]	5.3.3.1.3	薬物動態、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	錠剤、20、40 mg 反復投与、経口、1 日 1 回	15（被験薬 12 名、プラセボ 3 名）	健康被験者	7 日間	参考資料
URC 023/993407	5.3.3.1.4	吸収、代謝、排泄及び薬物動態（マスバランス試験）	非盲検	^{14}C-ルパタジン 40 mg 単回投与、経口	6	健康被験者	単回	参考資料

表 1　臨床試験一覧表（2/11）

試験番号	添付資料番号	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬[a] 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	評価／参考資料
UR/FC[redacted]/I-01	5.3.3.3.1	高齢者（65 歳以上）及び若年者での薬物動態	非盲検	錠剤、10 mg 反復投与、経口、1 日 1 回	25（高齢者 13 名、若年者 12 名）	健康被験者	7 日間	参考資料
UR/FC[redacted]/I-02	5.3.3.4.1	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	錠剤、20 mg 単回投与、経口	25	健康被験者	単回	参考資料
IC03RUP/1[redacted]	5.3.3.4.2	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	錠剤、10 mg 単回投与、経口	24	健康被験者	単回	参考資料
UR/FC[redacted]/I-04	5.3.3.4.3	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	錠剤、20 mg 反復投与、経口、1 日 1 回	28	健康被験者	7 日間	参考資料
IC08RUP/1/[redacted]	5.3.3.4.4	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	錠剤、10 mg 反復投与、経口、1 日 1 回	24	健康被験者	6 日間	参考資料
UR/FC[redacted]/I-03	5.3.3.4.5	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	錠剤、20 mg 反復投与、経口、1 日 1 回	31	健康被験者	7 日間	参考資料
IC09RUP/1/[redacted]	5.3.3.4.6	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	錠剤、10 mg 反復投与、経口、1 日 1 回	24	健康被験者	4 日間	参考資料

表 1　臨床試験一覧表（3/11）

試験番号	添付資料番号	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬[a] 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	評価／参考資料
DC01/RUP/I[redacted]	5.3.3.4.7	ミダゾラムとの相互作用	非盲検、クロスオーバー	錠剤、10 mg 反復投与、経口、1 日 1 回	18	健康被験者	5 日間	参考資料
RD 477/20680	5.3.4.1.1	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	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	錠剤、2、5、10、20、40、80 mg 単回投与、経口	19	健康被験者	単回	参考資料
RD 477/21289	5.3.4.1.2	PAF 誘発性血小板活性化抑制効果	非盲検、用量漸増	錠剤、40、80 mg 単回投与、経口	4	健康被験者	単回	参考資料
UR/FC[redacted]/I-01	5.3.4.1.3	中枢及び末梢神経抑制作用、ヒスタミン誘発性発赤抑制効果	無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、クロスオーバー	錠剤、10、20、40、80 mg 単回投与、経口	18	健康被験者	単回	参考資料
UR/FC[redacted]/I-01	5.3.4.1.4	アルコールの中枢作用に及ぼす影響、ヒスタミンによる丘疹及び発赤抑制作用、薬物動態	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	錠剤、10、20 mg 単回投与、経口	18	健康被験者	単回	参考資料

表 1　臨床試験一覧表（4/11）

試験番号	添付資料番号	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬[a] 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	評価／参考資料
TK-041-0101	5.3.5.1.1ar	有効性及び安全性	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	錠剤、10、20 mg 反復投与、経口、1 日 1 回	900（被験薬 598 名、プラセボ 302 名）	季節性アレルギー性鼻炎患者	2 週間	評価資料
RD 477/21212	5.3.5.1.2ar	有効性及び安全性	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	錠剤、10、20 mg 反復投与、経口、1 日 1 回	174（被験薬 117 名、プラセボ 57 名）	季節性アレルギー性鼻炎患者	2 週間	参考資料
RD 477/22115	5.3.5.1.3ar	有効性及び安全性	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	錠剤、2.5、5、10、20 mg 反復投与、経口、1 日 1 回	392（被験薬 316 名、プラセボ 76 名）	季節性アレルギー性鼻炎患者	2 週間	参考資料
IC05RUP/4[redacted]	5.3.5.1.4ar	有効性及び安全性	無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間	錠剤、10 mg 反復投与、経口、1 日 1 回	359（被験薬 119 名、プラセボ 122 名、実薬 118 名）	季節性アレルギー性鼻炎患者	4 週間	参考資料

表 1　臨床試験一覧表（5/11）

試験番号	添付資料番号	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬[a] 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	評価／参考資料
UR/FC[redacted]/III-01	5.3.5.1.5ar	有効性及び安全性	無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間	錠剤、10 mg 反復投与、経口、1 日 1 回	243（被験薬 79 名、プラセボ 81 名、実薬 83 名、）	季節性アレルギー性鼻炎患者	2 週間	参考資料
UR/FC[redacted]/III-03	5.3.5.1.6ar	有効性及び安全性	無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間	錠剤、10、20 mg 反復投与、経口、1 日 1 回	362（被験薬 245 名、実薬 117 名）	季節性アレルギー性鼻炎患者	2 週間	参考資料
UR/FC[redacted]/III-04	5.3.5.1.7ar	有効性及び安全性	無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間	錠剤、10、20 mg 反復投与、経口、1 日 1 回	339（被験薬 223 名、実薬 116 名）	季節性アレルギー性鼻炎患者	2 週間	参考資料
UR/FC[redacted]/III-04	5.3.5.1.8ar	有効性及び安全性	無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間	錠剤、10、20 mg 反復投与、経口、1 日 1 回	331（被験薬 219 名、実薬 112 名）	季節性アレルギー性鼻炎患者	2 週間	参考資料
IC04RUP/II[redacted]	5.3.5.1.9ar	有効性及び安全性	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー	錠剤、10 mg 反復投与、経口、1 日 1 回	45	季節性アレルギー性鼻炎患者	8 日間	参考資料

表 1　臨床試験一覧表（6/11）

試験番号	添付資料番号	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬[a] 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	評価／参考資料
UR/FC[redacted]/IB-02	5.3.5.1.10ar	有効性及び安全性	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー	錠剤、10、20、40 mg 単回投与、経口	23	季節性アレルギー性鼻炎又は通年性アレルギー性鼻炎患者	単回	参考資料
DC03/RUP/I[redacted]	5.3.5.1.11ar	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有効性	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	錠剤、20 mg 反復投与、経口、1 日 1 回	20（健康被験者 10 名、アレルギー性鼻炎患者 10 名）	健康被験者及びアレルギー性鼻炎患者	5 日間	参考資料
RD 477/21416	5.3.5.1.12ar	有効性及び安全性	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	錠剤、10、20 mg 反復投与、経口、1 日 1 回	245（被験薬 162 名、プラセボ 83 名）	通年性アレルギー性鼻炎患者	4 週間	参考資料

表 1　臨床試験一覧表（7/11）

試験番号	添付資料番号	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬[a] 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	評価／参考資料
IC06RUP/3/[redacted]	5.3.5.1.13ar	有効性及び安全性	無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間	錠剤、10 mg 反復投与、経口、1 日 1 回	543（被験薬 183 名、プラセボ 185 名、実薬 175 名）	通年性アレルギー性鼻炎患者	12 週間	参考資料
UR/FC[redacted]/III-01	5.3.5.1.14ar	有効性及び安全性	無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間	錠剤、10、20 mg 反復投与、経口、1 日 1 回	283（被験薬 144 名、プラセボ 69 名、実薬 70 名）	通年性アレルギー性鼻炎患者	4 週間	参考資料
UR/FC[redacted]/III-02	5.3.5.1.15ar	有効性及び安全性	無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間	錠剤、10 mg 反復投与、経口、1 日 1 回	219（被験薬 69 名、プラセボ 73 名、実薬 77 名）	通年性アレルギー性鼻炎患者	4 週間	参考資料

表 1　臨床試験一覧表（8/11）

試験番号	添付資料番号	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬[a] 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	評価／参考資料
UR/FC[redacted]/III-03	5.3.5.1.16ar	有効性及び安全性	無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間	錠剤、10、20 mg 反復投与、経口、1 日 1 回	273（被験薬 134 名、プラセボ 71 名、実薬 68 名）	通年性アレルギー性鼻炎患者	4 週間	参考資料
AGR_P3	5.3.5.1.17ar	有効性及び安全性	無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間	錠剤、10 mg 反復投与、経口、1 日 1 回	327（被験薬 108 名、プラセボ 110 名、実薬 109 名）	通年性アレルギー性鼻炎患者	4 週間	参考資料
TK-041-0201	5.3.5.1.1u-sp	有効性及び安全性	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	錠剤、10、20 mg 反復投与、経口、1 日 1 回	277（被験薬 183 名、プラセボ 94 名）	慢性蕁麻疹患者	2 週間	評価資料
IC02RUP/II[redacted]	5.3.5.1.2u-sp	有効性及び安全性	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	錠剤、5、10、20 mg 反復投与、経口、1 日 1 回	283(被験薬 214 名、プラセボ 69 名)	慢性蕁麻疹患者	4 週間	参考資料

表 1　臨床試験一覧表（9/11）

試験番号	添付資料番号	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬[a] 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	評価／参考資料
IC010RUP/3[redacted]	5.3.5.1.3u-sp	有効性及び安全性	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	錠剤、10、20 mg 反復投与、経口、1 日 1 回	334（被験薬 221 名、プラセボ 113 名）	慢性蕁麻疹患者	6 週間	参考資料
DM03/RUP/IV/[redacted]	5.3.5.1.4u-sp	有効性及び安全性	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー	錠剤、10 mg 反復投与、経口、1 日 1 回	30	蚊咬傷アレルギー患者	4 日間	参考資料
DC02/RUP/IV/[redacted]	5.3.5.1.5u-sp	有効性及び安全性	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー	錠剤、10 mg 反復投与、経口、1 日 1 回	21	寒冷蕁麻疹患者	7 日間	参考資料
TK-041-0102	5.3.5.2.1	有効性、長期投与における安全性	非盲検	錠剤、10、20 mg 反復投与、経口、1 日 1 回	72	通年性アレルギー性鼻炎患者	最短 12 週間、最長 52 週間	評価資料

表 1　臨床試験一覧表（10/11）

試験番号	添付資料番号	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬[a] 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	評価／参考資料
TK-041-0202	5.3.5.2.2	有効性、長期投与における安全性、薬物動態	非盲検	錠剤、10、20 mg 反復投与、経口、1 日 1 回	206	皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、慢性蕁麻疹）に伴うそう痒を有する患者	最短 12 週間、最長 52 週間	評価資料
IC011RUP/4[redacted]	5.3.5.2.3	長期投与における安全性	非盲検	錠剤、10 mg 反復投与、経口、1 日 1 回	85	通年性アレルギー性鼻炎患者	6 又は 12 箇月間	参考資料
IC012RUP/1[redacted]	5.3.5.4.1	QTc 間隔延長への影響の評価	無作為化、単盲検、プラセボ及び陽性対照、並行群間	錠剤、10、100 mg 反復投与、経口、1 日 1 回	168（被験薬 86 名、プラセボ 41 名、陽性対照 41 名）	健康被験者	5 日間	評価資料

表 1　臨床試験一覧表（11/11）

試験番号	添付資料番号	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬[a] 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	評価／参考資料
IC01RUP/IV/[redacted]	5.3.5.4.2	有効性、長期投与における安全性	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間／非盲検（長期）	錠剤、10 mg 反復投与、経口、1 日 1 回	320（盲検期：被験薬 213 名、プラセボ 107 名）	通年性アレルギー性鼻炎患者	盲検期:4 週間 非盲検期:6 又は 12 箇月間	参考資料
IC013RUP/1[redacted]	5.3.5.4.3	100 mg の忍容性評価	無作為化、単盲検、プラセボ対照、並行群間	錠剤、60、80、100 mg 反復投与、経口、1 日 1 回	33（被験薬 24 名、プラセボ 9 名）	通年性アレルギー性鼻炎患者	6 日間	参考資料
DM02RUP/IV/[redacted]	5.3.5.4.4	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	錠剤、10 mg 単回投与、経口	20	健康被験者	単回	参考資料
IC014RUP/1[redacted]	5.3.5.4.5	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	錠剤、10 mg 反復投与、経口、1 日 1 回	18	健康被験者	7 日間	参考資料

a : RD 477/209[redacted]、RD 477/209[redacted]、RD 477/20680、RD477/21289、UR/FC[redacted]/I-01、RD 477/21212 、UR/FC[redacted]/IB-02 、RD 477/21416

試験は、ルパタジンフマル酸塩としての投与量を示す

2.7.6.1 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、資料番号 5.3.1.2.1、参考資料）

（1） 試験方法

試験課題名	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
目的	ルパタジンフマル酸塩経口液剤を参照製剤として、健康被験者に 2 剤型（液剤及び錠剤）のルパタジンを投与したときのバイオアベイラビリティを評価する。
試験デザイン	I 相、単施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー
被験者数	計画時：12 例 スクリーニング：32 例 1 期：14 例（脱落例：1 例） 2 期：13 例（脱落例：1 例） 3 期：12 例 解析時：12 例
対象被験者	主要な組入れ基準 年齢が 18～40 歳、BMI が 19～27 kg/m^2、試験開始前の検査において正常又は臨床的に重要な異常がない健康な男女
治験薬及び投与方法	ルパタジン錠（被験錠剤 A） 剤型：10 mg 錠（フマル酸塩として 12.8 mg、以下特段の記載のない限り、ルパタジン遊離塩基を示す） 投与経路：経口投与 投与量：10 mg を 1 日 1 回投与 ロット番号：M02 ルパタジン液（被験経口液剤 B） 剤型：1 mg/mL 液剤 投与経路：経口投与 投与量：10 mg（フマル酸塩として 12.8 mg）を 1 日 1 回投与 ロット番号：N01 ルパタジン用時調製液（参照液剤 C） 剤型：1 mg/mL 液剤 投与経路：経口投与 投与量：10 mg（フマル酸塩として 12.8 mg）を 1 日 1 回投与 ロット番号：N01

試験方法	試験計画を表 2.7.6.1-1 に示す。 治験に組入れ可能と判断した被験者に対して、無作為に作成されたコードを付与した。付与されたコードに従った順番で、ルパタジン 10 mg の 3 剤型をそれぞれ単回投与し、バイオアベイラビリティを評価した。
投与期間	ルパタジン 10 mg の 3 剤型をそれぞれ単回投与した。
評価項目及び評価方法	薬物動態： ルパタジン、BCP 及び BCP-OH の血漿中濃度及び下記の薬物動態パラメーターを算出し、被験錠剤 A 及び被験経口液剤 B、並びに参照液剤 C のバイオアベイラビリティを評価した。 · 主要パラメーター：AUC_{0-t}、C_{max}、t_{max} 及び F · 他のパラメーター：$AUC_{0-\infty}$、K_{el}、$t_{1/2}$、Vd/F 及び CL/F 安全性： 有害事象、身体所見、心電図検査、臨床検査値により忍容性を評価した。
解析方法	解析は、AUC_{0-t} 及び C_{max} についてのみ実施し、対数変換値を使用した。投与順序及び投与内容の 2 要因の分散分析を実施し、90%信頼区間を算出した。$p \leqq 0.05$ の場合、有意とした。 各パラメーターについて、下記の比較を行った。 · 被験錠剤 A 対参照液剤 C · 被験経口液剤 B 対参照液剤 C
試験実施施設数	1 施設（スペイン）
試験実施期間	最初の被験者の投与日：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の完了日：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

表 2.7.6.1-1 試験計画

	S	Period 1						Period 2						Period 3						FV
Day	-21 to 1	1 pre	2 0 h	3 24h	4 48 h	5 72 h	6 96 h	1 pre	2 0 h	3 24 h	4 48 h	5 72 h	6 96 h	1 pre	2 0 h	3 24 h	4 48 h	5 72 h	6 96 h	8 to 11 of period 3
Demographic data	X																			
Inclusion/exclusion criteria	X																			
Physical examination	X	X						X						X						X
Concomitant medication control	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse events		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vital signs	X	X		X				X		X				X		X				X
Hematology	X	X						X						X						X
Biochemistry	X	X						X						X						X
Urinalysis	X	X						X						X						X
Toxicology	X	X						X						X						
Immunology	X																			
ECG	X	X	X	X				X	X	X				X	X	X				X
Randomization		X																		
Drug administration			X						X						X					
Blood sampling for pharmacokinetic			X	X	X	X	X		X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	

S, Screening： FV, Final Visit

［5.3.1.2.1：5.1 項 Table を引用］

（2） 結果

1） 被験者の内訳

被験者の内訳について、表 2.7.6.1-2 に示す。

32 例の被験者が治験開始前のスクリーニング検査を実施した。このうち 14 例を本治験に組み入れた。各治療期間に組み入れた被験者は、1 期が 14 例、2 期が 13 例、3 期が 12 例で、12 例の被験者が治験を完了した。1 期での脱落症例 1 例は、赤血球低値のため、治験薬投与前に脱落、2 期での脱落症例 1 例は、3 期開始前の検査で治験薬と関連しないビタミン B12 低値による中等度の貧血が認められ、脱落した。治験実施計画書からの重大な逸脱はなかった。

表 2.7.6.1-2　被験者数の内訳

	1 期	2 期	3 期	治験完了
組入れ	14	13	12	12
脱落	1	1	0	0

［5.3.1.2.1：6.1.1 項 Table を改変］

2） 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.1-3 に示す。

各被験者の既往歴は本治験に影響するものはなく、スクリーニング時の身体所見、臨床検査に異常はなかった。

表 2.7.6.1-3　人口統計学的特性（全評価症例）

項目	全症例　（n＝12）
年齢（歳） 　平均値（標準偏差） 　範囲	 25.17　（5.11） 20 - 37
身長（m） 　平均値（標準偏差） 　範囲	 1.69　（0.07） 1.61 - 1.82
体重（kg） 　平均値（標準偏差） 　範囲	 65.75　（8.60） 54 - 89
性別	男性 7 例、女性 5 例
人種	白人 100%

［5.3.1.2.1：6.2.2 項 Table を改変］

3） 薬物動態の結果

① 血漿中濃度

各剤型のルパタジン投与後の、ルパタジン、BCP 及び BCP-OH の血漿中濃度推移を図 2.7.6.1-1、図 2.7.6.1-2 及び図 2.7.6.1-3 に示す。

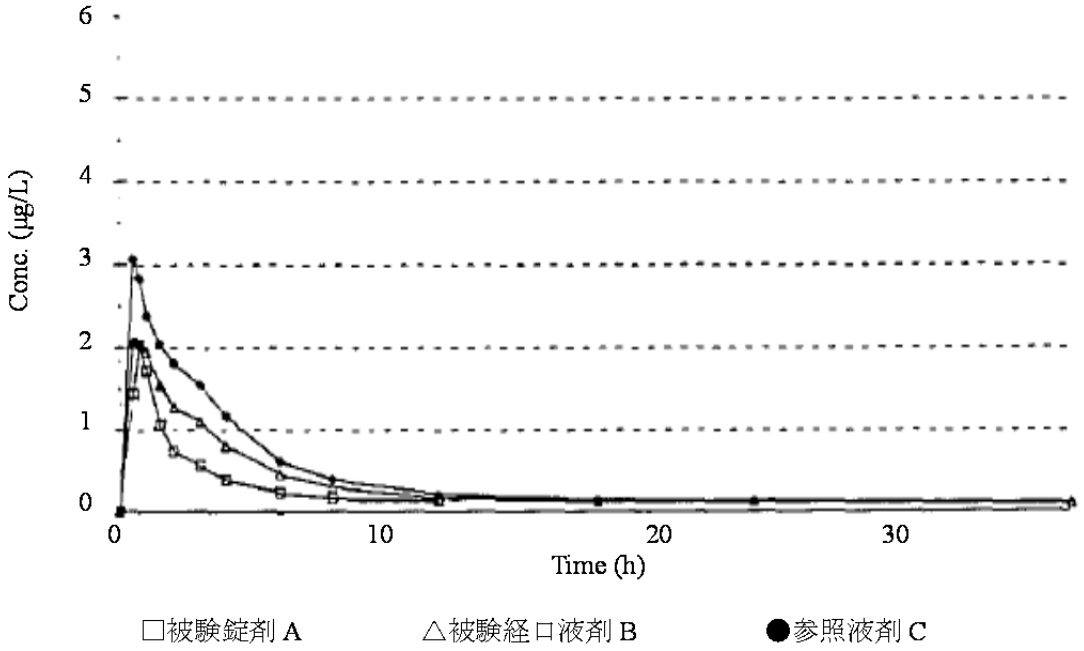


図 2.7.6.1-1 ルパタジンの血漿中濃度推移

[5.3.1.2.1 Synopsis p.5 Fig.を改変]

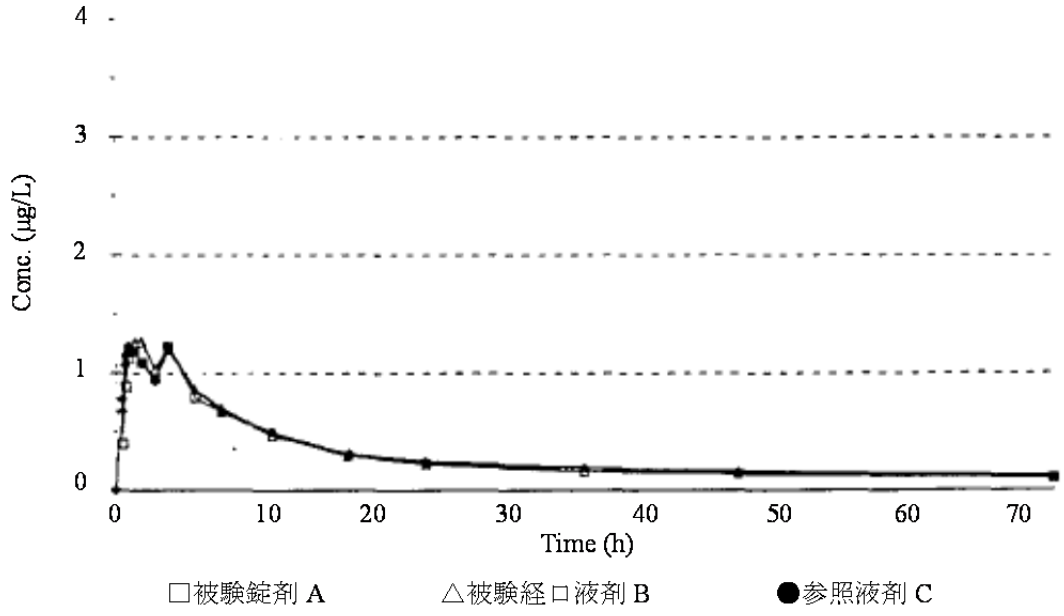


図 2.7.6.1-2 BCP の血漿中濃度推移

[5.3.1.2.1 Synopsis p.6 Fig.を改変]

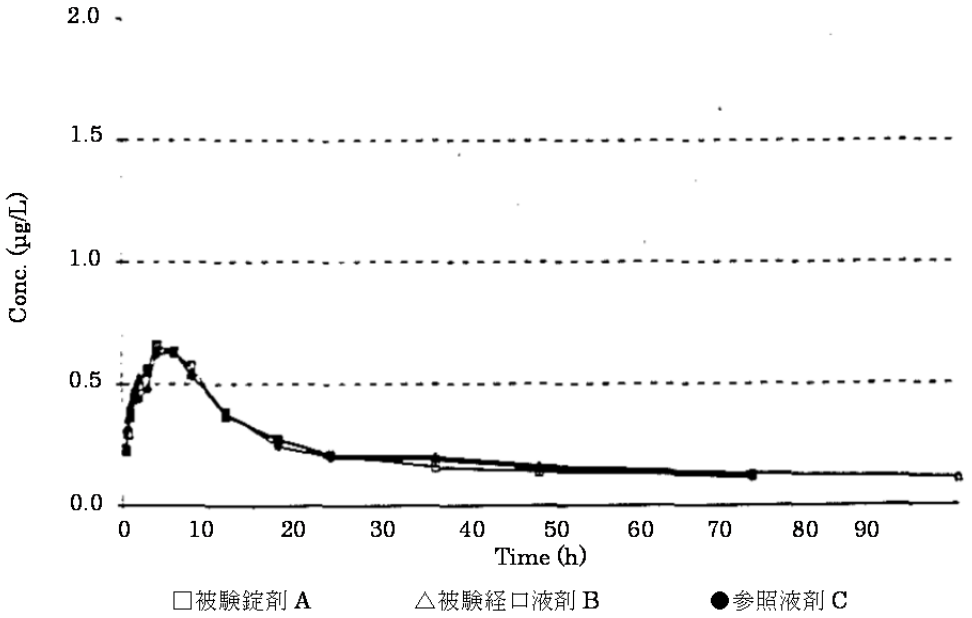


図 2.7.6.1-3　BCP-OH の血漿中濃度推移

［5.3.1.2.1 Synopsis p.7 Fig.を改変］

② 薬物動態パラメーター

各剤型のルパタジン投与後の、ルパタジン、BCP 及び BCP-OH の薬物動態パラメーターを表 2.7.6.1-4、表 2.7.6.1-6 及び表 2.7.6.1-8 に示す。また、ルパタジン、BCP 及び BCP-OH の相対的バイオアベイラビリティを表 2.7.6.1-5、表 2.7.6.1-7 及び表 2.7.6.1-9 に示す。

被験錠剤 A 又は被験経口液剤 B 投与後の、ルパタジンの AUC_{0-t} は、参照液剤 C 投与後と比較して低く、相対的バイオアベイラビリティはそれぞれ、45.2 又は 79.4%であった。

代謝物である BCP 及び BCP-OH の AUC_{0-t} は、被験錠剤 A 又は被験経口液剤 B 投与後と参照液剤 C 投与後で同様であった。

表 2.7.6.1-4　ルパタジンの主要薬物動態パラメーター

パラメーター	被験錠剤 A 平均値（標準偏差） 最小値 - 最大値 N = 12	被験経口液剤 B 平均値（標準偏差） 最小値 - 最大値 N = 12	参照液剤 C 平均値（標準偏差） 最小値 - 最大値 N = 12
AUC_{0-t} （μg·h/L）	4.702（2.215） 2.253 - 9.568	8.809（3.472） 4.298 - 16.055	12.210（5.564） 5.861 - 23.488
$AUC_{0-\infty}$ （μg·h/L）	5.512（2.403） 2.95 - 10.20	9.866（3.901） 5.21 - 17.60	13.509（5.824） 6.21 - 25.02
C_{max} （μg/L）	2.233（1.396） 0.9 - 5.61	2.330（0.768） 1.02 - 3.37	3.398（2.107） 0.94 - 7.55
t_{max} （h）	0.792（0.279） 中央値 = 0.75 0.5 - 1.5	0.792（0.424） 中央値 = 0.75 0.5 - 2.0	0.896（0.695） 中央値 = 0.75 0.5 - 3.0

［5.3.1.2.1：6.5.1.1 項 Table を改変］

表 2.7.6.1-5 ルパタジンの相対的バイオアベイラビリティ

	ルパタジン		
	F A/C	F B/C	F A/B
例数	12	12	12
平均値	0.4516	0.7935	0.5796
標準偏差	0.2350	0.3139	0.2087
中央値	0.4244	0.6719	0.5182
最小値	0.2386	0.3898	0.3745
最大値	1.0772	1.4469	1.0610

[5.3.1.2.1：6.5.1.1 項 Table を改変]

表 2.7.6.1-6 BCP の主要薬物動態パラメーター

パラメーター	被験錠剤 A 平均値（標準偏差） 最小値 - 最大値 N = 12	被験経口液剤 B 平均値（標準偏差） 最小値 - 最大値 N = 12	参照液剤 C 平均値（標準偏差） 最小値 - 最大値 N = 12
AUC_{0-t} （μg·h/L）	16.674 （7.281） 10.008 - 36.648	18.402 （10.043） 7.486 - 44.938	17.461 （7.557） 8.534 - 32.674
$AUC_{0-\infty}$ （μg·h/L）	20.485 （7.613） 13.52 - 40.58	23.586 （10.806） 9.75 - 47.95	20.880 （8.43） 10.61 - 36.81
C_{max} （μg/L）	1.333 （0.522） 0.84 - 2.84	1.488 （0.762） 0.7 - 3.51	1.366 （0.513） 0.82 - 2.36
t_{max} （h）	2.59 （1.487） 中央値 = 2.75 0.75 - 4	1.5 （0.941） 中央値 = 1.25 0.75 - 4	2.25 （1.570） 中央値 = 1.5 0.5 - 4

[5.3.1.2.1：6.5.1.2 項 Table を改変]

表 2.7.6.1-7 BCP の相対的バイオアベイラビリティ

	BCP		
	F A/C	F B/C	F A/B
例数	12	12	12
平均値	1.0351	1.1280	0.9222
標準偏差	0.2722	0.1905	0.2213
中央値	1.0580	1.0714	0.8677
最小値	0.6480	0.9156	0.5754
最大値	1.4963	1.4818	1.4248

[5.3.1.2.1：6.5.1.2 項 Table を改変]

表 2.7.6.1-8　BCP-OH の主要薬物動態パラメーター

パラメーター	被験錠剤 A 平均値（標準偏差） 最小値 - 最大値 N = 12	被験経口液剤 B 平均値（標準偏差） 最小値 - 最大値 N = 12	参照液剤 C 平均値（標準偏差） 最小値 - 最大値 N = 12
AUC_{0-t} （μg·h/L）	13.508 （5.074） 6.773 - 25.105	14.002 （7.194） 5.653 - 28.609	12.881 （6.446） 4.89 - 28.54
$AUC_{0-\infty}$ （μg·h/L）	19.833 （6.351） 10.49 - 31.75	19.356 （7.964） 8.23 - 34.52	17.757 （7.357） 6.14 - 33.44
C_{max} （μg/L）	0.685 （0.286） 0.51 - 1.53	0.689 （0.254） 0.43 - 1.36	0.667 （0.289） 0.37 - 1.44
t_{max} （h）	5.000 （1.044） 中央値 = 5 4 - 6	4.917 （1.165） 中央値 = 5 3 - 6	5.167 （1.337） 中央値 = 5 4 - 8

［5.3.1.2.1：6.5.1.3 項 Table を改変］

表 2.7.6.1-9　BCP-OH の相対的バイオアベイラビリティ

	BCP-OH		
	F A/C	F B/C	F A/B
例数	12	12	12
平均値	1.2096	1.1250	1.0933
標準偏差	0.3752	0.2449	0.3229
中央値	1.1193	1.1146	0.9594
最小値	0.6918	0.6963	0.7716
最大値	1.9682	1.4661	1.7479

［5.3.1.2.1：6.5.1.3 項 Table を改変］

③　AUC_{0-t} 及び C_{max} の製剤間比

ルパタジン、BCP 及び BCP-OH の AUC_{0-t} 及び C_{max} について、参照液剤 C 投与後と被験錠剤 A 又は被験経口液剤 B 投与後を比較した結果を表 2.7.6.1-10、表 2.7.6.1-11 及び表 2.7.6.1-12 に示す。

被験錠剤 A 投与後のルパタジンの AUC_{0-t} 及び C_{max} は、参照液剤 C 投与後と比較して、有意に低かった［90%信頼区間：29.8 - 49.7（$p<0.001$）及び 50.1 - 92.2（$p=0.044$）］。被験経口液剤 B 投与後では、参照液剤 C 投与後と比較して、AUC_{0-t} は有意に低かったが［90%信頼区間：60.4 - 89.4（$p=0.020$）］、C_{max} は同様であった。

代謝物の AUC_{0-t} 及び C_{max} は、被験錠剤 A 又は被験経口液剤 B 投与後と、参照液剤 C 投与後とに有意差はなかった。

表 2.7.6.1-10　錠剤及び経口液剤における
ルパタジンの AUC_{0-t} 及び C_{max} の参照液剤との製剤間比

パラメーター	90%信頼区間 A/C	90%信頼区間 B/C
AUC_{0-t} （μg·h/L）	29.8 - 49.7	60.4 - 89.4
C_{max} （μg/L）	50.1 - 92.2	58.7 - 102.0

［5.3.1.2.1：6.5.2.1 項 Table を改変］

表 2.7.6.1-11　錠剤及び経口液剤における
BCP の AUC_{0-t} 及び C_{max} の参照液剤との製剤間比

パラメーター	90%信頼区間 A/C	90%信頼区間 B/C
AUC_{0-t} （μg·h/L）	85.1 - 110.0	92.0 - 113.4
C_{max} （μg/L）	86.6 - 111.9	94.8 - 116.9

［5.3.1.2.1：6.5.2.2 項 Table を改変］

表 2.7.6.1-12　錠剤及び経口液剤における
BCP-OH の AUC_{0-t} 及び C_{max} の参照液剤との製剤間比

パラメーター	90%信頼区間 A/C	90%信頼区間 B/C
AUC_{0-t} （μg·h/L）	98.9 - 121.9	101.0 - 117.1
C_{max} （μg/L）	96.8 - 112.2	97.8 - 113.4

［5.3.1.2.1：6.5.2.3 項 Table を改変］

4）　安全性の結果

①　有害事象

治験実施中に発現した有害事象一覧を表 2.7.6.1-13 に示す。治験期間中に 9 件の有害事象が発現し、3 件が被験錠剤 A 投与時、2 件が被験経口液剤 B 投与時、4 件が参照液剤 C 投与時であった。

重症度は、いずれの有害事象も軽度又は中等度であり、重度な有害事象はなかった。因果関係は、被験経口液剤 B 投与時に発現した浮動性めまい 1 件が「関連あるかもしれない」、その他は「なし」であった。

治験実施中に死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.1-13　有害事象一覧

				投与			
				被験錠剤 A	被験経口液剤 B	参照液剤 C	計
有害事象	貧血	被験者	4	1	—	—	1
	頭痛	被験者	7	1	—	—	1
	感冒	被験者	6	1	—	—	1
	月経困難症	被験者	7	—	1	—	1
	歯痛	被験者	2	—	—	1	1
	浮動性めまい	被験者	6	—	1	—	1
		被験者	12	—	—	1	1
	悪心	被験者	12	—	—	1	1
	膝痛	被験者	8	—	—	1	1
計				3	2	4	9

［5.3.1.2.1：6.3.2.1 項 Table を改変］

②　バイタルサイン、身体所見、心電図検査、臨床検査

バイタルサイン、身体所見、心電図検査及び臨床検査に臨床的に意義のある変動又は異常はなかった。

（3） 結論

ルパタジンの吸収はいずれの剤型においても非常に早く、t_{max} は被験者の多くで 1 時間以内であった。

2.7.6.2 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]、資料番号 5.3.2.1.1、参考資料）

試験名：*In vitro* におけるルパタジンのヒト、ラット及びイヌ血漿タンパク結合能の検討	資料番号：5.3.2.1.1 試験番号：CIN/185/[redacted]

方法：分画分子量 10 kDa の Dianorm 透析膜を使用し、平衡透析法でルパタジンのヒト、ラット及びイヌ血漿タンパク結合能を評価した。

In vitro 試験条件：ヒト／ラット／イヌ血漿、サンプルのプレインキュベーション条件：37 ± 1℃で 1 時間、サンプル及び透析液量：0.8 mL、透析液：限外ろ過血漿（分画分子量：10 kDa）、透析温度：37 ± 1℃、透析時間：50 分、ローテーション速度：4、^{3}H ルパタジンフマル酸塩濃度：1、5 及び 25 ng/mL（ヒト血漿）、100、500 及び 2500 ng/mL（ラット血漿）、100、500 及び 2500 ng/mL（イヌ血漿）

評価方法：インキュベートした 200 µL のサンプル（血漿及び透析液）を 10 mL の Wallac Hisafe-3 シンチレーション混合物と直接混合し、サンプル中の ^{3}H ルパタジンの放射能（DPM）を、液体シンチレーションカウンターを用いて算出した。測定は、Wallac 1410 で実施した。

被験物質：^{3}H ルパタジンフマル酸塩、分子量：534

アッセイ法：LSC

結果：

ルパタジンは、ヒト、ラット及びイヌ血漿において、高い血漿タンパク結合能を示した。タンパク結合率は、ルパタジンフマル酸塩濃度 1～25 ng/mL のヒト血漿において 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。ルパタジンの血漿タンパク結合は、ルパタジンフマル酸塩濃度 2500 ng/mL 以下では濃度に依存しなかった。

2.7.6.3　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]、資料番号 5.3.2.1.2、参考資料）

試験名：*In vitro* 及び *ex vivo* におけるルパタジンのヒト血漿タンパク結合能の検討	資料番号：5.3.2.1.2 試験番号：CIN/280/[redacted]

方法：分画分子量 10 kDa の Dianorm 透析膜を使用し、平衡透析法でルパタジンのヒト血漿タンパク又はヒト血清アルブミンとの結合能を評価した。ヒト血清アルブミンについては、PBS で 40 g/L に希釈した。また、*ex vivo* におけるルパタジン代謝物のタンパク結合置換効果を評価した。

In vitro 試験条件：ヒト血漿、サンプルのプレインキュベーション：37 ± 1℃で 1 時間、サンプル及び透析液量：0.8 mL、血漿サンプルの透析液：限外ろ過血漿（分画分子量：10kDa）、アルブミンサンプルの透析液：PBS、透析温度：37 ± 1℃、透析時間：45 分、ローテーション速度：3、ルパタジンフマル酸塩濃度 1、5、10、25、50、100、250 及び 500 ng/mL（ヒト血漿）、1、5、10、25、50、100、250 及び 500 ng/mL（ヒト血清アルブミン）。*ex vivo* 試験では、第 I 相の反復投与臨床試験（UR/FC[redacted]/I-01）で得たサンプル（7 日目投与後 2、12 及び 24 時間）にルパタジンを添加し、ルパタジンフマル酸塩濃度をサンプル濃度+12 ng/mL とした。

評価方法：インキュベートした 200 µL のサンプル（血漿及び透析液）を 10 mL の Wallac Hisafe-3 シンチレーション混合物と直接混合し、サンプル中の ^{3}H ルパタジンの放射能（DPM）を、液体シンチレーションカウンターを用いて算出した。測定は、Wallac 1410 で実施した。Rosenthal 及び Scatchard plots を用いて、ルパタジンとヒト血漿タンパク又はヒト血清アルブミンとの結合定数を算出した。

被験物質：^{3}H ルパタジンフマル酸塩、分子量：534

アッセイ法：LSC

結果：

ルパタジンは、ヒト血漿において、高い血漿タンパク結合能を示した。ヒト血漿における結合率は、ルパタジンフマル酸塩濃度 1～500 ng/mL で 98.4～98.8%であった。ヒト血清アルブミンにおけ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 で 97.6～98.3%であった。本試験の濃度範囲では、ルパタジンのタンパク結合率は濃度には依存しなかった。

ルパタジンとヒト血漿タンパク又はヒト血清アルブミンとの結合定数を算出したところ、結合定数は同様であり、ルパタジンは主にヒト血漿中のアルブミンと結合することが示された。*ex vivo* サンプルから得られた血漿タンパク結合率は、98.0～99.1%で、*in vitro* で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。

2.7.6.4　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、資料番号 5.3.2.2.1、参考資料）

試験名：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	資料番号：5.3.2.2.1 試験番号：X-[redacted]-6079

方法：ルパタジンの代謝について、ヒト CYP 分子種発現系ヒト B リンパ芽球様細胞ミクロソームを用いて評価するため、異なる濃度のルパタジンを NADPH 存在下で各ミクロソームとインキュベートした。

In vitro 試験条件：

ヒト CYP3A4、CYP2C19、CYP2D6 を発現させたヒト B リンパ芽球様細胞ミクロソーム、インキュベーション：37℃で 15 分（CYP3A4）、30 分（CYP2C19）、10 分（CYP2D6）、ミクロソーム濃度：0.4 mg/dL、ルパタジン濃度：0.5～60 μM

評価方法：

ヒト CYP 分子種を発現させたヒト B リンパ芽球様細胞ミクロソームにおけるルパタジンの代謝を分析するため下記のとおり評価した。

- CYP3A4 発現ミクロソームに対するルパタジンの K_m 及び V_{max} の算出
- CYP2C19 及び CYP2D6 に関連したルパタジン代謝の評価
- ルパタジンが CYP2C19 又は CYP2D6 で代謝される場合は、CYP2C19 又は CYP2D6 発現ミクロソームに対するルパタジンの K_m 及び V_{max} の算出
- ルパタジンによる CYP3A4、CYP2C19 及び CYP2D6 の阻害に関する評価

時間ごと及びタンパク量ごとの代謝量対基質濃度のプロット及び Eddie-Hofstee プロット分析をもとに、各酵素活性の V_{max} 及び K_m を算出した。阻害分析では、ルパタジンを阻害物質として、酵素活性を各基質で分析した。

被験物質：ルパタジンフマル酸塩、分子量：532.04

アッセイ法：HPLC

結果：

ルパタジンは、ヒト B リンパ芽球様細胞に発現させたヒト CYP3A4、CYP2C19 及び CYP2D6 で代謝されることが明らかになった。また、ルパタジンはこれらの酵素活性の阻害物質であることも示された。

CYP3A4、CYP2C19 及び CYP2D6 に対するルパタジンの K_m 及び V_{max} を下記に示す。

	V_{max}（pmol/min/mg protein）	K_m（μM）
CYP3A4	52.6 ± 1.55	2.64 ± 0.22
CYP2C19	34.2 ± 2.27	0.75 ± 0.14
CYP2D6	47.1 ± 1.25	3.21 ± 0.24

CYP3A4、CYP2C19 及び CYP2D6 の IC_{50} 及び阻害定数を下記に示す。

	IC_{50}（μM）	K_i（μM）
CYP3A4	0.655 ± 0.092	0.267 ± 0.007
CYP2C19	2.727 ± 0.607	1.374 ± 0.935
CYP2D6	4.678 ± 1.694	3.413 ± 1.252

2.7.6.5　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、資料番号 5.3.2.2.2、参考資料）

試験名：*In vitro* におけるルパタジンの代謝に関連する CYP の評価	資料番号：5.3.2.2.2 試験番号：URI/RUP/[redacted]002

方法：ヒト肝ミクロソームを用いて、*in vitro* におけるルパタジンフマル酸塩の代謝に関連する CYP-450 を評価した。また、各 CYP に特異的に代謝される物質を用いて、これらの物質によるルパタジン代謝の阻害能を評価した。

In vitro 試験条件：

代謝評価：15 例の白人から採取したヒト肝ミクロソーム、インキュベーション時間：37℃で 30 分、ミクロソーム濃度：2 mg/mL、^{14}C ルパタジンフマル酸塩濃度：2.5 μM

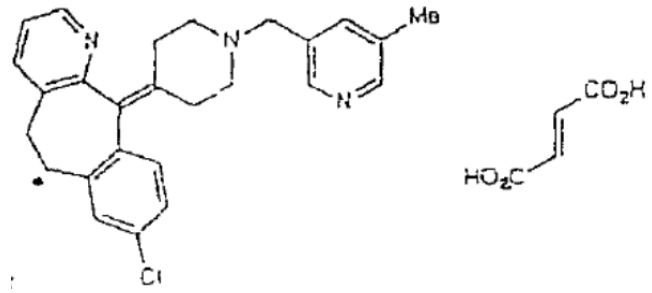
阻害評価：1 例から採取したヒト肝ミクロソーム、インキュベーション時間： 30 分、ミクロソーム濃度：2 mg/mL、^{14}C ルパタジンフマル酸塩濃度：2.5 μM

評価方法：

ルパタジンの代謝は、^{14}C ルパタジンとヒト肝ミクロソームを *in vitro* でインキュベート後、4℃で 10 分間遠心分離（3000 rpm）し、上清を HPLC で分析し、代謝物の量を算出することで評価した。各酵素の活性レベルとルパタジンの代謝率の相関について、複数の回帰分析で評価した。ルパタジン代謝の阻害能は、ルパタジンと各 CYP の基質をインキュベートし、インキュベート後のルパタジン未変化体濃度を測定することで評価した。

被験物質：^{14}C ルパタジンフマル酸塩、分子量：534

構造式：



阻害剤：10 μM 7, 8-benzoflavone（CYP1A2）、10 μM Methoxsalen（CYP2A6）、100 μM Sulphaphenazole（CYP2C9）、10 μM Quinidine（CYP2D6）、50 μM Chlorzoxazone（CYP2E1）、10 μM Ketoconazole（CYP3A4）

アッセイ法：HPLC

結果：

ミダゾラムヒドロキシラーゼによるルパタジンの代謝においてが最も良好な相関（r = 0.88、p ＜0.00002）が得られたことから、ルパタジンの代謝における変動は、CYP3A4 レベルに起因することが示唆された。ルパタジン代謝は、CYP2C9 及び CYP2C19 活性との相関も認められたが、阻害試験においては、CYP3A4 活性の *in vitro* におけるルパタジン代謝への影響のみが確認された。

2.7.6.6　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、資料番号 5.3.2.2.3、参考資料）

試験名：*In vitro* における CYP の基質に対するルパタジンの阻害活性の評価	資料番号：5.3.2.2.3 試験番号：URI/RUP/[redacted]001

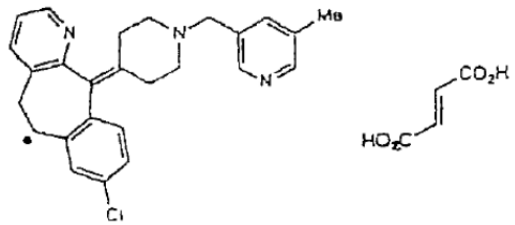
方法：9 種類の CYP の基質の代謝に及ぼすルパタジンの影響を評価した。

In vitro 試験条件：3 例の白人から採取したヒト肝ミクロソーム、インキュベーション：37℃で 5～45 分、ミクロソーム濃度：0.5～5 mg/mL、ルパタジン濃度：0.5 及び 5 μM（CYP2D6 については 0.1 μM も評価）、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）

評価方法：インキュベート終了後、各基質の代謝物量を測定し、各 CYP 基質に対するルパタジンフマル酸塩の阻害活性を評価した。

被験物質：^{14}C ルパタジンフマル酸塩、分子量：534

構造式：



アッセイ法：蛍光分光測定法、HPLC、radio-HPLC

結果：

ルパタジンが CYP に及ぼす影響を下記のパターンに分類した。

1. 全ての濃度において、ルパタジンは CYP2B6、CYP4A、CYP2C9 及び CYP2A6 活性に影響を与えなかった。
2. CYP1A1/2、CYP2E1、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（20～25%の阻害）された。
3. CYP3A4 活性は、試験が行われた全てのルパタジン濃度において、極めて顕著に阻害された（ルパタジン濃度 0.5 μM で 50%阻害、ルパタジン濃度 5 μM で 90～100%阻害）。
4. CYP2D6 活性は、いずれのルパタジン濃度においても顕著に阻害された（ルパタジン濃度 0.1 μM で 38%阻害、ルパタジン濃度 0.5 μM で 50%阻害、ルパタジン濃度 5 μM で 100%阻害）。

これらの結果は、X-[redacted]-6079 及び URI/RUP/[redacted]002 試験において得た結果と一致していた。しかし、以前の試験においては、CYP2D6 は、CYP3A4 と比較してルパタジンの代謝への関与は低いと考えられたが、本試験においては、ルパタジンは CYP2D6 酵素活性に対して、のみ影響が見られた。

2.7.6.7 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、資料番号 5.3.2.2.4、参考資料）

試験名：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	資料番号：5.3.2.2.4 試験番号：S47893

方法：ルパタジンとヒト肝ミクロソームを、以下の二つの条件において、それぞれ 37℃（±2℃）でインキュベートし、生体内でのルパタジンの CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8 及び CYP2C19 阻害能を評価した。

a）ルパタジンとヒト肝ミクロソームに CYP の基質と NADPH を同時に加えてインキュベート

b）ルパタジンとヒト肝ミクロソームに NADPH を加えて 30 分のプレインキュベーション後、CYP の基質を加えてインキュベート

In vitro 試験条件：男女 50 例から採取したプールヒト肝ミクロソーム、インキュベーション時間：CYP1A2：25 分、CYP2B6：30 分、CYP2C8：20 分、CYP2C19：40 分、ミクロソーム濃度：0.1 mg/mL、ルパタジン濃度：0、0.1、0.5、1、5、10、25 及び 50 µM

評価方法：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、対照（溶媒のみ）に対する酵素活性の割合を算出した。50%以上の酵素阻害が認められた場合には IC_{50} を算出した。また、ルパタジンのミクロソームタンパク結合率を算出した。CYP2C8 及び CYP2C19 について、ルパタジンの K_i を算出した。得られた K_i を用いて、ルパタジン存在の有無別での固有クリアランス率（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。

被験物質：ルパタジンフマル酸塩、分子量：532.03、CYP 特異的基質：60 µM Phenacetin（CYP1A2）、50 µM Bupropion（CYP2B6）、20 µM Paclitaxel（CYP2C8）、30 µM S-mephenytoin（CYP2C19）

アッセイ法：[redacted]®-MS/MS

結果：

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 及び 36.7 µM、CYP2B6 に対して 9.0 及び 12.3 µM、CYP2C8 に対して 10 及び 5.1 µM、CYP2C19 に対して 1.9 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。

得られた結果及びヒトにおけるルパタジンの治療濃度を考慮すると、生体内におけるルパタジンの CYP1A2 及び CYP2B6 阻害リスクは、ほとんどないものと考えられたため、追加試験は実施しなかった。一方、CYP2C8 及び CYP2C19 については、ルパタジンによる阻害機構及び K_i を評価するため、追加の試験を実施した。追加のインキュベーションでは、プレインキュベーションは実施しなかった。

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型 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[5.4.17)] の推奨に従って算出した CYP2C8 及び CYP2C19 作用の R はそれぞれ、5×10^{-5} 及び 8×10^{-5}（結合型及び非結合型の合計 K_i）、15×10^{-5} 及び 22×10^{-5}（非結合型 K_i）で、いずれも閾値の 0.02 を下回った。同様に、FDA の推奨に従って算出した CYP2C8 及び CYP2C19 作用の R はそれぞれ、1.010 及び 1.014 で、閾値の 1.1 を下回った。
以上より、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ものと考えられた。

2.7.6.8　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、資料番号 5.3.2.2.5、参考資料）

試験名：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	資料番号：5.3.2.2.5 試験番号：S47915

方法：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）を測定することにより検討した。

In vitro 試験条件：3 例のドナーから採取した凍結保存されたヒト肝細胞、インキュベーション時間：37 ± 2℃で 72 時間、ルパタジン濃度：0.01、1 及び 10 µM

評価方法：37 ± 2℃で 72 時間インキュベート後、肝細胞を 37 ± 2℃で 3 時間 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た。CYP 特異的酵素活性は、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、RNA サンプルを、逆転写酵素を用いて cDNA に転写後、SYBR Green™を用いたリアルタイム定量 PCR により測定した。

被験物質：ルパタジンフマル酸塩、分子量：532.03、CYP 特異的基質：100 µM phenacetin（CYP1A2）、200 µM bupropion（CYP2B6）、125 µM testosterone（CYP3A4/5）

アッセイ法：[redacted]®-MS/MS、PCR

結果：

本試験の結果、ルパタジンの高濃度（10 µM）で CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導が認められた。CYP1A2 及び CYP2B6 については、酵素活性及び遺伝子発現のいずれにおいても同様の結果が得られ、酵素誘導能は、ルパタジンの濃度に依存して増加した。一方、CYP3A4 については、遺伝子発現では酵素誘導が確認されたが、酵素活性ではその誘導能は確認できなかった。これは、ルパタジンの CYP3A4 阻害作用によるものと考えられた。

EMA ガイドライン [5.4.17)] では、定常状態での非結合型 C_{max} の 50 倍の被験物質濃度での CYP 誘導能試験の実施を推奨している。ルパタジンの海外における臨床用量（10 mg/day）投与後の非結合型 C_{max} の 50 倍は、ルパタジン濃度 0.007 µM に相当する。本試験におけるルパタジンの最低濃度は 0.01 µM であり、本濃度では、酵素活性及び遺伝子発現のいずれにおいても CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導は認められなかった。

CYP3A4 は、肝臓に加え、腸内でも発現している。ルパタジンは経口投与であるが、本試験結果より、ルパタジンの濃度と *in vitro* での酵素誘導能の結果を考慮すると、ルパタジンは腸内の CYP3A4 の誘導能も有する可能性があると考えられた。

以上より、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、ヒトにおけるルパタジン 10 mg 投与時の血漿中濃度（0.01 µM 未満）では肝臓において CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 誘導リスクは低いと考えられた。

2.7.6.9 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、資料番号5.3.2.2.6、参考資料）

試験名：ルパタジンのUGT1A1及びUGT2B7阻害作用の検討	資料番号：5.3.2.2.6 試験番号：S47904

方法：ルパタジンのUGT1A1及びUGT2B7の7-HMC-グルクロノシルトランスフェラーゼ活性に対する影響を評価した。

In vitro 試験条件：ヒト組換えUGT1A1又はUGT2B7スーパーソーム（バキュロウイルス-昆虫細胞発現系ヒトUGT市販ミクロソーム）、インキュベーション時間：37℃で60分、7-HMC濃度：50、100、150、300及び500 µM、ルパタジン濃度：0、0.25、2、10及び50 µM

評価方法：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、ルパタジンのミクロソームタンパク結合率を算出した。生体内でのルパタジンのUGT1A1及びUGT2B7酵素阻害能を評価するため、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。

被験物質：ルパタジン、分子量：532.03、基質：7-Hydroxy-4-methylcoumarin

アッセイ法：[redacted]®-MS/MS

結果：

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-グルクロノシル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の結合率（平均値）は、UGT1A1で45.8%、UGT2B7で64.1%であった。この結果より、非結合型K_iは、UGT1A1で6.4 µM、UGT2B7で14.3 µMと推定された。

In vitro の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[5.4.17)] 及びFDA[5.4.18)]）に基づき、推定R値を算出して検討した。

R値は、一般的にCYP酵素に対して使用されているが、本試験ではUGT阻害に適用した。

EMAの推奨に従って算出したUGT1A1及びUGT2B7のRはそれぞれ、1.2×10^{-5}及び3×10^{-6}（結合型及び非結合型の合計のK_i）、2×10^{-5}及び1×10^{-5}（非結合型のKi）であった。FDAの推奨に従って算出したUGT1A1及びUGT2B7のRはそれぞれ、1.00142及び1.00064であった。算出したR値は、ガイドランで示されている値（EMAでは0.02、FDAで1.1）を大きく下回っており、生体内でのルパタジンによるUGT1A1及びUGT2B7阻害のリスクはほとんどないものと考えられた。

2.7.6.10 ルパタジンとヒトOATP1B1及びOATP1B3取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]、資料番号 5.3.2.2.7、参考資料）

試験名：ルパタジンとヒトトランスポーターOATP1B1 及び OATP1B3 との相互作用を検討する *in vitro* 試験	資料番号：5.3.2.2.7 試験番号：[redacted]-02-[redacted]20[redacted]

方法：標準細胞培養プレートに細胞を散布後、37 ± 1℃及び CO_2 濃度 5%の環境下で、ルパタジン及び放射ラベル基質プローブを添加した培養液でインキュベートし、ルパタジンとトランスポーターであるヒト OATP1B1 及び OATP1B3 との相互作用を評価した。

In vitro 試験条件：トランスポーターOATP1B1 及び OATP1B3 を安定して発現する HEK293 細胞、インキュベーション時間：3 分（OATP1B1）、10 分（OATP1B3）、基質プローブ濃度：1 μM（OATP1B1）、0.1 μM（OATP1B3）、ルパタジン濃度：0.02、0.07、0.2、0.6、1.8、5.5 及び 16.5 μM

評価方法：細胞内に輸送された基質量を算出し、ルパタジン存在下での取込みトランスポーターの相対活性を算出した。また、取込み輸送能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。

被験物質：ルパタジン、分子量：532.03、基質プローブ：$E_2$17βG（1 μM）、CCK-8（0.1 μM）

アッセイ法：LSC

結果：

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、最大阻害率が 50%に達しなかったため IC_{50} は算出できなかった。

	阻害結果	
トランスポーター及びアッセイの種類	16.5 μM での最大阻害率（対照に対する%）	IC50 （μM）
OATP1B1	36%	NA
OATP1B3	55%	14.35

本試験の濃度範囲において、ルパタジンがヒト取込みトランスポーターである OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害する傾向が認められたが、阻害が見られた濃度範囲は、ルパタジン 10 mg 投与後の C_{max} より高かった。

日本人にルパタジン 20 mg 投与時の C_{max} は、約 0.02 μM であり、生体内において、肝取込みトランスポーターである OATP1B1 及び OATP1B3 との相互作用は起こらないものと考えられた。EMA ガイドライン [5.4.17)] に従うと、IC_{50} が 0.6 μM（推定 C_{max} の約 30 倍）を超え、10 mg の経口投与について臨床試験の実施は不要と判断した。FDA ガイドライン [5.4.18)] にあてはめた場合も、実測値 IC_{50} は 0.24 μM（推定 C_{max} の約 12 倍）を上回り、同様の結論が得られた。

2.7.6.11 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、資料番号 5.3.2.2.8、参考資料）

試験名：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	資料番号：5.3.2.2.8 試験番号：S47882

方法：ルパタジンを MDR1 又は BCRP 小胞とインキュベートし、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。インキュベーションは、37 ± 1℃及び下記のいずれかの環境下で実施した。

- ATP 存在下でのインキュベーション
- ATP 非存在下でのインキュベーション（この場合、ATP の代わりに AMP をインキュベーション混合物に添加）

In vitro 試験条件：ヒト BCRP 又は MDR1 トランスポーター（BCRP 及び MDR1 小胞）を含む独立した哺乳類細胞膜小胞、インキュベーション時間：3 分（MDR1）、4 分（BCRP）、細胞膜小胞濃度：0.667 mg/mL、ルパタジン濃度：0、0.1、0.5、1、2、5 及び 15 µM（BCRP）、0、1、1.5、2 及び 10 µM（MDR1）

評価方法：

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 IC_{50} 及び K_i を算出した。

EMA 及び FDA ガイドラインに従って、生体内でのルパタジンの MDR1 及び BCRP 輸送体の阻害リスクを評価した。

被験物質：ルパタジン、分子量：532.03、基質：2 µM N-methyl-quinidine iodide、100 µM Methotrexate

アッセイ法：[redacted]®-MS/MS

結果：

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。ルパタジンの推定 IC_{50} は、MDR1 で 2.1 μM 及び BCRP で 1.11 μM であった。

MDR1 及び BCRP とのインキュベーションにおいて、非結合型ルパタジンの割合についても評価し、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信頼できる阻害メカニズムを選択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 vitro* での BCRP 阻害のリスクを評価した（K_i は 17.13 μM、非結合 K_i は 13.86 μM）。

FDA ガイドラインに従うと、$[I]_{total}/K_i$（肝臓の排出輸送体に対する評価）は、MDR1 で 0.0221 及び BCRP で 0.0007 であり、いずれも閾値の 0.1 より小さかった。（Dose/250 mL）/K_i（腸の排出輸送体に対する評価）は、MDR1 で 233.1 及び BCRP で 6.9 であり、BCRP は閾値の 10 より小さかったが、MDR1 は閾値（10）より大きかった。

EMA ガイドラインに従うと、肝臓の排出輸送への阻害リスクの指標とされる $50 \times [I]_{unbound}$ は 0.00683 μM であり、腸の排出輸送への阻害リスクの指標とされる 0.1 × Dose/250 mL は 9.62 μM であった。MDR1 について、非結合型 K_i は 0.41 μM であり、0.00683 μM よりは大きかったが 9.62 μM より小さかった。BCRP については、非結合型 K_i は 13.86 μM でいずれの指標よりも大きかった。

以上より、EMA 及び FDA ガイドラインで推奨される計算に従うと、生体内でのルパタジンによる BCRP 阻害のリスクは、肝臓及び腸のいずれのレベル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、肝臓のレベルで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。

2.7.6.12 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]、資料番号 5.3.3.1.1、参考資料）

（1） 試験方法

試験課題名	日本人健康被験者を対象に、複数用量のルパタジンを単回及び反復経口投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
試験番号	DC05/RUP/I/[redacted]
目的	主要目的 ・ 日本人健康被験者を対象とし、複数用量のルパタジンを単回及び反復経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 副次目的 ・ 日本人健康被験者を対象とし、複数用量のルパタジンを 1 日 1 回単回及び反復経口投与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する。 ・ 認知機能への用量効果を評価することにより、ルパタジンの薬力学を評価する。 ・ ルパタジンの心電図パラメーターへの影響を評価する。
試験デザイン	I 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間
被験者数	計画時：27 例 解析時： 安全性及び薬力学解析対象：27 例（ルパタジン群及びプラセボ群） 薬物動態解析対象：21 例（ルパタジン群）
対象被験者	主要な組入れ基準 20～45 歳の日本人男女で、BMI が 18～25 kg/m^2 であり、適切な避妊を行うこととし、既往歴、身体所見、通常の臨床検査及びスクリーニング時の心電図より健康と診断された者。なお、日本人については、日本人の両親及び祖父母を持ち、海外在住期間が 5 年未満で、海外滞在中に食事等の生活習慣に大きな変化のなかった者と定義した。

治験薬及び投与方法	ルパタジン（以下特段の記載のない限り、ルパタジン遊離塩基を示す） 剤型：10 mg 錠（フマル酸塩として 12.8 mg） 投与経路：経口投与 投与量：10、20 又は 40 mg を 1 日 1 回投与 ロット番号：G027 プラセボ 剤型：ルパタジン 10 mg 錠と外観上同一の錠剤 投与経路：経口投与 投与量：1 日 1 回投与 ロット番号：1203
試験方法	試験計画を表 2.7.6.12-1 に示す。 27 例の健康な男女を被験者とし、21 例（各コホート 7 例）の被験者をコホート 1（ルパタジン 10 mg）、コホート 2（ルパタジン 20 mg）及びコホート 3（ルパタジン 40 mg）に、6 例（各投与量 2 例）の被験者をプラセボ群に無作為割り付けし、単回経口投与した。Day -1 では全ての被験者にプラセボを投与し、Day 1 ではルパタジン又はプラセボを 1 日 1 回、Day 2 から Day 5 では 1 日 1 回反復投与した。 各健康被験者には、同意文書への署名前に口頭（治験責任医師等による）及び文書による説明を実施した。被験者は Day -21 から Day -2 の間にスクリーニングを受け、Day -2 から治験実施施設へ入院した。全ての被験者が Day 9（最終投与後 96 時間）の退院まで治験実施施設に滞在し、Day 10（最終投与後 120 時間）及び Day 11（最終投与後 144 時間）の follow-up 時には治験実施施設に来院した。
投与期間	Day -1 では全ての被験者にプラセボを投与し、Day 1 ではルパタジン又はプラセボを単回投与、Day 2 から Day 5 では 1 日 1 回投与した。

評価項目及び評価方法	各評価項目の評価スケジュールを表 2.7.6.12-2 に示す。 薬物動態： 単回投与後のルパタジンと 2 つの主要な代謝物（BCP 及び BCP-OH）への曝露及び薬物動態を評価するため、以下の薬物動態パラメーターを算出した。 ・ 血漿中： C_{max}、t_{max}、$AUC_{0-\tau}$、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$、Vz/F（ルパタジンのみ）及び CL/F（ルパタジンのみ） ・ 尿中： Ae、CLR 定常状態のルパタジンと 2 つの主要な代謝物への曝露及び薬物動態を評価するため、以下の薬物動態パラメーターを算出した。 ・ 血漿中： C_{max}、t_{max}、$AUC_{0-\tau}$、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、$t_{1/2}$、C_{min}、C_{avg}、MRT、Vz/F（ルパタジンのみ）、CL/F（ルパタジンのみ）及び Rac ・ 尿中： Ae、CLR 薬力学パラメーター： 薬力学は以下の認知機能パラメーターを用いて評価した。 RVP-CPT Flanker version、RTI、SWM 及び VAS（眠気及び疲労） 安全性： 安全性は標準的な臨床検査（血液学検査、生化学検査及び尿検査）及びバイタルサイン（血圧、心拍数及び鼓膜温度）により評価した。有害事象は MedDRAVer. 15.1 の SOC 及び PT に従って集計した。個々の心電図パラメーターは時点ごとに一覧にし、各時点の要約統計量を投与量ごとに表示した。

解析方法	有害事象、バイタルサイン及び標準的な臨床検査の結果を被験者ごとに一覧にし、適宜、記述統計学的に解析した。心電図パラメーターを被験者ごとに一覧にした。心電図値の異常値には高値又は低値としてフラグを付けた。各パラメーターについて、要約統計量（例数、算術平均、中央値、最小値及び最大値）を投与群及び時間ごとに算出した。テレメトリー心電図及びホルター心電図の結果を一覧にした。QTc 間隔の推定には Fridericia の QT 補正式を用いた。ルパタジン、BCP 及び BCP-OH の血漿中濃度について、ベースライン（Day -1）との差及びプラセボとの差、並びにその 90%信頼区間の経時変化図を作成した。心電図解析の分析感度を、経時的効果解析の食事の影響の算出により評価した。 薬物動態パラメーターを、ルパタジン、BCP 及び BCP-OH の血漿中濃度より、Statistical Analysis System（SAS™）v9.2 以上を用いてノンコンパートメント解析により算出した。 認知機能テストの結果を被験者ごとに一覧にし、要約統計量（算術平均値、幾何平均値、標準偏差、最小値、最大値、中央値及び変動係数）を算出した。
試験実施施設	1 施設（イギリス）
試験実施期間	最初の被験者の最初の来院：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の被験者の最後の来院：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

表 2.7.6.12-1 試験計画

	SCR	A/M	B/L	SAD	MAD									FU
Study Day	-21 to -2	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Informed Consent	X													
Demographic Data	X													
Past Medical History	X	X[e]												
Physical Examination	X	X[e]												X[e]
In/Exclusion Criteria	X	X												
Weight/Height/BMI	X	X[f]												
Body Temperature	X	X												X
Vital Signs （BP/HR）	X	X	X	X				X						X
Urine DoA Screen	X	X												
Alcohol Breath Test	X	X												
12-lead ECG	X		X	X				X						X
Holter ECG （24 hours）	X													
12-lead telemetry ECG			X[a]	X[a]				X[a]						
Safety Blood Profile	X													X
Serology	X													
Urinalysis	X													X
Pregnancy Test （females only）	X	X												X
Drug Administration			X	X	X	X	X	X						
PK Blood Sampling				X	X[b] 2	X[b] 2	X[b] 2	X	X	X	X	X	X	X
Exploratory sample				X										
Urine Collection				X	X			X	X	X	X	X		
Cognitive tests		X[c]	X	X				X						
Meals[d]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
AE/ConMed Recording	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Study Residence		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			

SCR: Screening, A/M: Admission, B/L: Baseline, SAD: Single administration, MAD: Multiple administration,
FU: Follow-up

a: 12-lead telemetry ECG was performed from approximately 1 hour pre-dose until at least 6 hours post dose on Day -1, Day 1 and Day 5.

b: Trough （pre-dose） samples only.

c: Training

d: Meals were served at approximately the standard unit times as follows: breakfast （2 hours post-dose）, lunch （6 hours post-dose）, dinner （12 hours post-dose）.

e: Confirmation and or checking for change only.

f: Weight only

［5.3.3.1.1 Table 1 を改変］

表 2.7.6.12-2　評価スケジュール（1/2）

Study Day	Protocol Time (hh:mm)	Dose	PK Sampling (on time)	Urine Collection	Vital Signs[b]	ECG (PK -5min)	12-lead Telemetry	Cog Test (after PK)	Meal	Other
-2	Admission							X[c]	X	
-1	Pre-dose				X	X	x-0			
	00:00	X[d]								
	00:20					X	0-6			
	00:40					X	0-6			
	01:00					X	0-6	X		
	01:30					X	0-6			
	02:00					X	0-6		X[e]	
	03:00					X	0-6	X		
	04:00					X	0-6			
	05:00					X	0-6			
	06:00					X	0-6		X	
	08:00					X				
	12:00					X			X	
1	Pre-dose		X	x-0	X	X	x-0			
	00:00	X								
	00:20		X	0-6		X	0-6			
	00:40		X	0-6		X	0-6			
	01:00		X	0-6	X	X	0-6	X		
	01:30		X	0-6		X	0-6			
	02:00		X	0-6	X	X	0-6		X[e]	
	03:00		X	0-6		X	0-6	X		
	04:00		X	0-6		X	0-6			
	05:00			0-6		X	0-6			
	06:00		X	0-6		X	0-6		X	
	08:00		X	6-12		X				
	12:00		X	6-12		X			X	
2	Pre-dose		X	12-24						
	00:00	X								
3	Pre-dose		X							
	00:00	X								
4	Pre-dose		X							
	00:00	X								
	02:00								X	
	06:00								X	
	12:00								X	
5	Pre-dose		X	x-0	X	X	x-0			
	00:00	X								
	00:20		X	0-6		X	0-6			
	00:40		X	0-6		X	0-6			
	01:00		X	0-6	X	X	0-6	X		
	01:30		X	0-6		X	0-6			
	02:00		X	0-6	X	X	0-6		X[e]	
	03:00		X	0-6		X	0-6	X		
	04:00		X	0-6		X	0-6			
	05:00			0-6		X	0-6			
	06:00		X	0-6		X	0-6		X	
	08:00		X	6-12		X				
	12:00		X	6-12		X			X	
6	24:00		X	-24						
7	48:00		X	-48						
8	72:00		X	-72						

a: Safety haematology and clinical chemistry.

b: Supine blood pressure and heart rate only.

c: Training sessions

d: Placebo dosing only

e: Standard carbohydrate rich meals at 2 hours post dose, standard meals 6 and 12 hours post dose, identical for days-1, 1 and 5.

表 2.7.6.12-2　評価スケジュール（2/2）

Study Day	Protocol Time (hh:mm)	Dose	PK Sampling (on time)	Urine Collection	Vital Signs[b]	ECG (PK -5min)	12-lead Telemetry	Cog Test (after PK)	Meal	Other
9	96:00		X	-96						discharge
10	120:00		X							
11	144:00		X		X	X				X[a]
N =		1+5	31	11	8	37	3	7		2

a: Safety haematology and clinical chemistry.
b: Supine blood pressure and heart rate only.
c: Training sessions
d: Placebo dosing only
e: Standard carbohydrate rich meals at 2 hours post dose, standard meals 6 and 12 hours post dose, identical for days-1, 1 and 5.

[5.3.3.1.1 Table 2 を引用]

（2） 結果

1） 被験者の内訳

本試験では登録された 27 例の被験者のうち全ての被験者が試験を完了した。

2） 人口統計学的及び他のベースライン時の特性

人口統計学的特性の要約を表 2.7.6.12-3 に示す。

人口統計学的及び他のベースライン時の特性には臨床的に重要なものはなかった。

表 2.7.6.12-3　人口統計学的特性の要約

項目		ルパタジン			プラセボ	合計
		Cohort 1 10 mg	Cohort 2 20 mg	Cohort 3 40 mg		
例		7	7	7	6	27
年齢（歳）	平均値 ± 標準偏差	28.4 ± 4.20	26.1 ± 4.88	27.0 ± 3.83	29.3 ± 3.27	27.7 ± 4.07
	（最小値;最大値）	（22;34）	（21;34）	（21;32）	（25;33）	（21;34）
性別（%）	男性	5 （71.4%）	5 （71.4%）	3 （42.9%）	3 （50.0%）	16 （59.3%）
	女性	2 （28.6%）	2 （28.6%）	4 （57.1%）	3 （50.0%）	11 （40.7%）
身長（cm） スクリーニング時	平均値 ± 標準偏差	169.9 ± 9.63	170.3 ± 5.19	161.4 ± 7.39	168.2 ± 6.62	167.4 ± 7.89
	（最小値;最大値）	（158;181）	（160;175）	（155;174）	（159;179）	（155;181）
体重（kg） スクリーニング時	平均値 ± 標準偏差	62.8 ± 11.44	61.5 ± 7.18	57.2 ± 9.22	63.5 ± 3.31	61.2 ± 8.37
	（最小値;最大値）	（47.5;74.3）	（53.3;75.8）	（48.3;75.6）	（59.0;66.0）	（47.5;75.8）
体重（kg） Day -2	平均値 ± 標準偏差	62.3 ±11.94	61.5 ± 6.77	57.1 ± 9.47	63.6 ± 3.77	61.0 ± 8.55
	（最小値;最大値）	（46.5;75.2）	（51.8;73.3）	（48.4;75.3）	（58.6;66.5）	（46.5;75.3）
BMI (kg/m^2) スクリーニング時	平均値 ± 標準偏差	21.6 ± 1.93	21.2 ± 1.79	21.9 ± 2.54	22.5 ± 1.34	21.7 ± 1.91
	（最小値;最大値）	（18.8;23.8）	（19.6;24.8）	（18.4;25.0）	（20.5;24.0）	（18.4;25.0）

[5.3.3.1.1 Table 4 を改変]

3） 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの重大な逸脱はなかった。

4） 薬物動態の結果

① ルパタジン、BCP 及び BCP-OH の血漿中濃度推移

ルパタジン、BCP 及び BCP-OH の血漿中濃度経時推移を図 2.7.6.12-1、図 2.7.6.12-2 及び図 2.7.6.12-3 に示す。

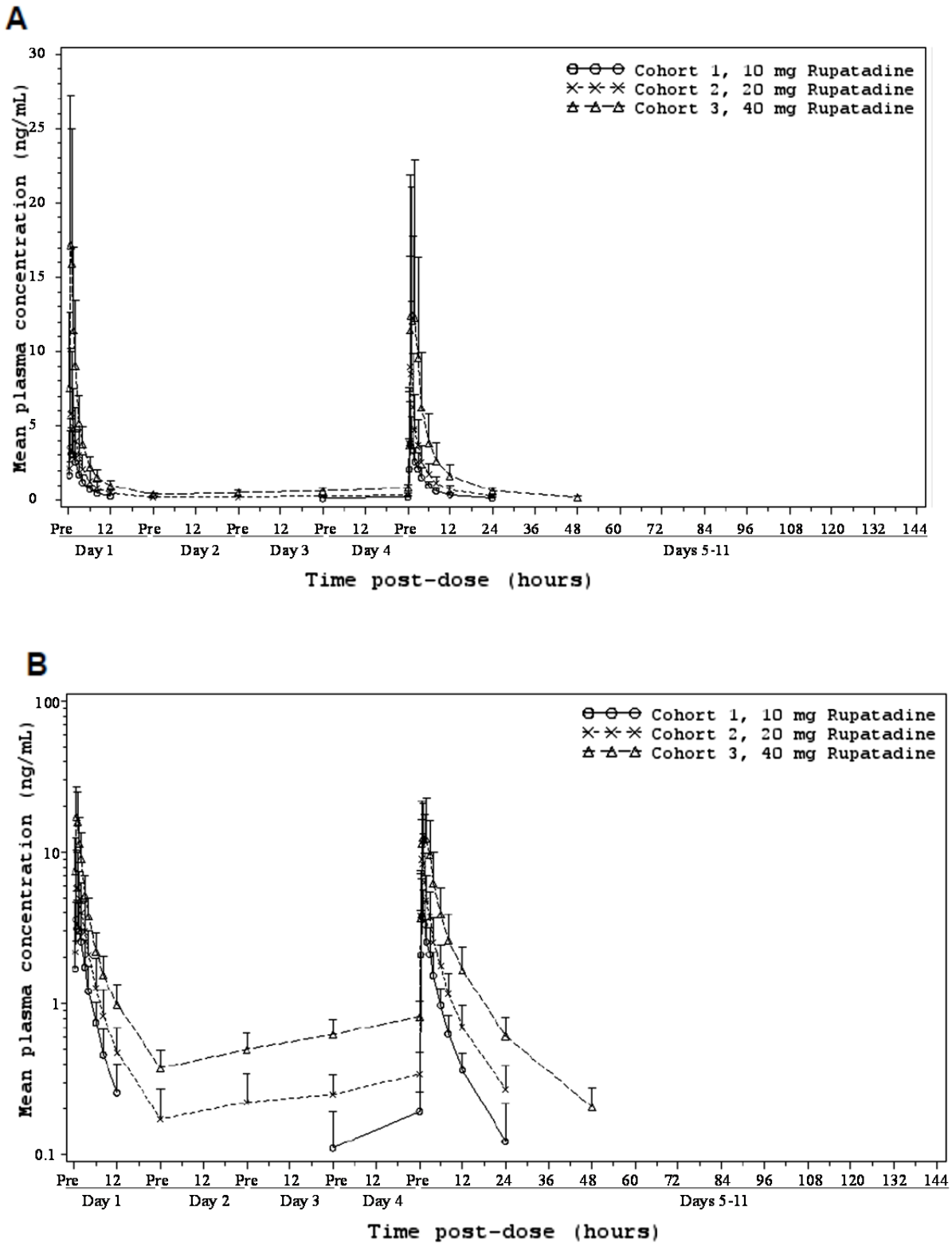


図 2.7.6.12-1 ルパタジンの血漿中濃度推移 （A）経時変化、片対数（B）

［5.3.3.1.1 Fig. 1 を引用］

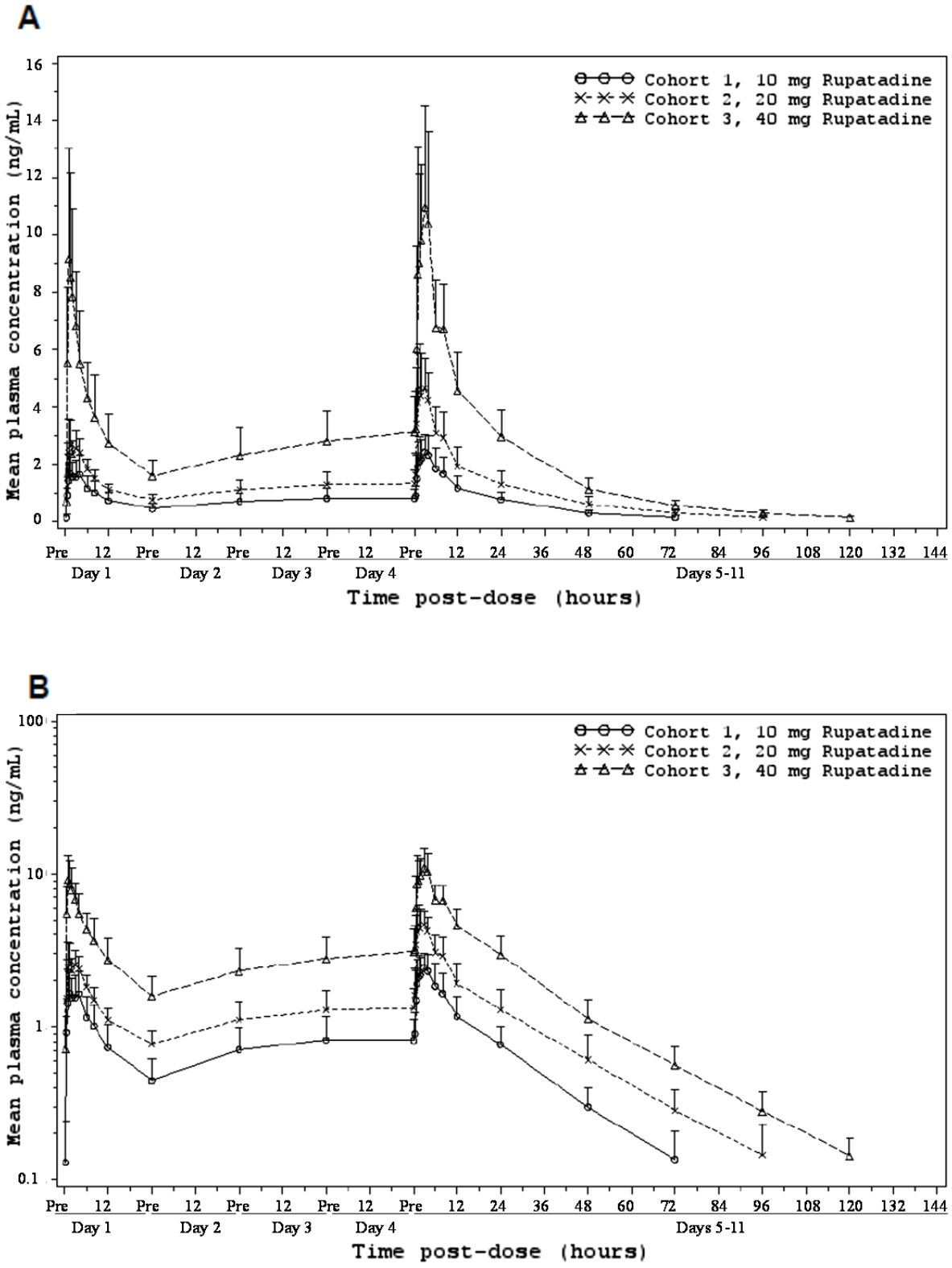


図 2.7.6.12-2 BCP の血漿中濃度推移 （A）経時変化、片対数（B）

[5.3.3.1.1 Fig. 2 を引用]

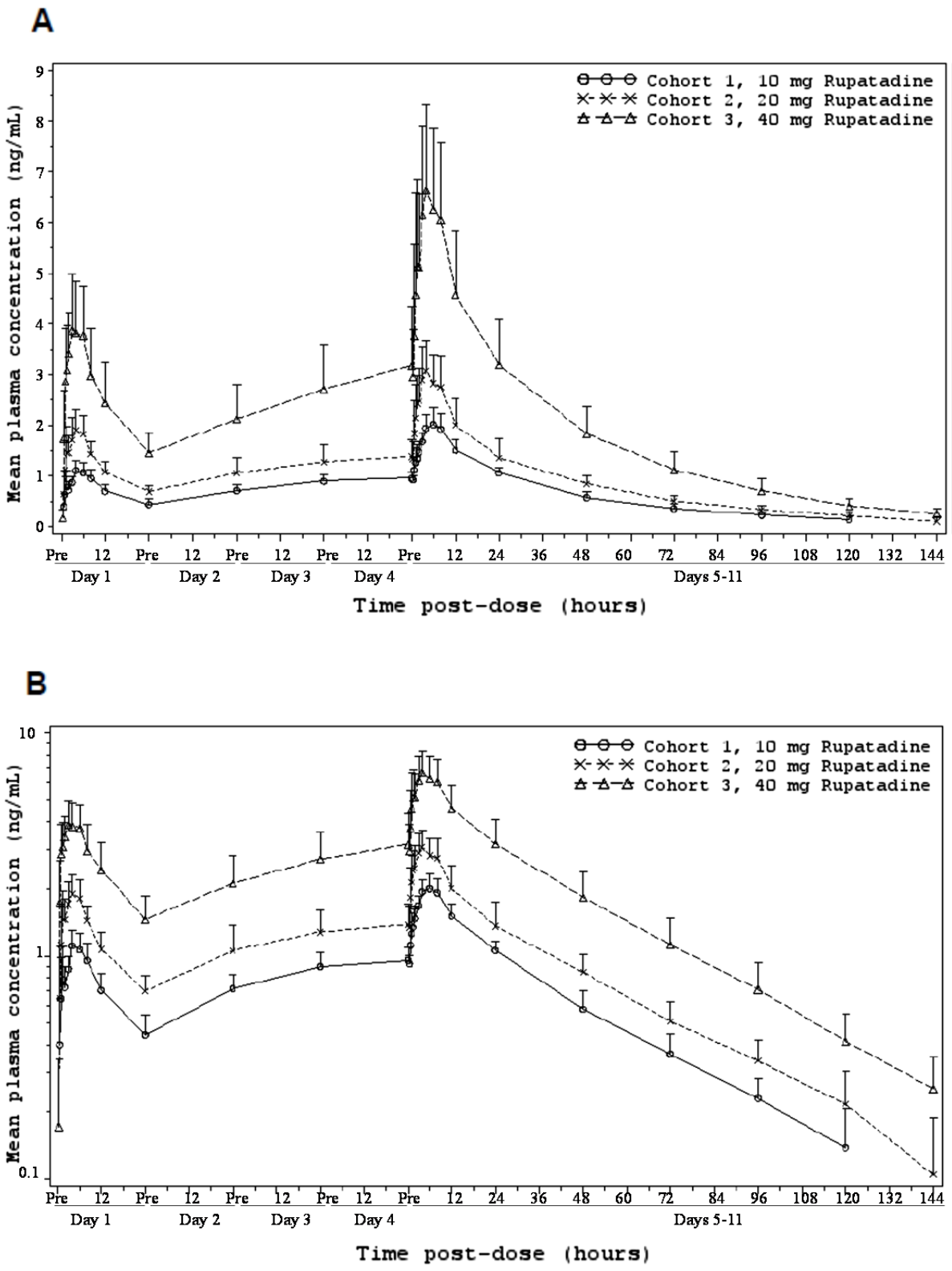


図 2.7.6.12-3 BCP-OH の血漿中濃度推移 （A）経時変化、片対数（B）

[5.3.3.1.1 Fig. 3 を引用]

② ルパタジン、BCP 及び BCP-OH の血漿及び尿中薬物動態パラメーター

ルパタジン、BCP 及び BCP-OH の血漿中薬物動態パラメーターの記述統計量を表 2.7.6.12-4、表 2.7.6.12-5 及び表 2.7.6.12-6 に示す。

ルパタジン、BCP 及び BCP-OH の C_{max} 及び AUC の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。

表 2.7.6.12-4　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 2.7.6.12-5　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 2.7.6.12-6　BCP-OH の血漿中薬物動態パラメーターの記述統計量

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]

③　ルパタジン、BCP 及び BCP-OH の薬物動態用量比例性

ルパタジン、BCP 及び BCP-OH における薬物動態用量比例性を表 2.7.6.12-7、表 2.7.6.12-8 及び表 2.7.6.12-9 に示す。

用量比例性解析により、ルパタジン及び BCP について、Day 1 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$、Day 5 の C_{max} 及び AUC_{0-t} における β の 90%信頼区間の値が 0.8～1.25 の範囲に近接していて 1 を含んでいるため、統計的に有意ではないが用量の増加にしたがい、パラメーターが上昇した。また、BCP の Day 5 については、C_{max} 及び AUC_{0-t} における β の 90%信頼区間の値が 0.8～1.25 の範囲内であったことから、用量比例性が示された。しかし、BCP-OH については、Day 1 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ 並びに Day 5 の C_{max} 及び AUC_{0-t} において統計学的に有意な用量比例性を示さなかった。以上の結果より、初回投与後よりも反復投与後のほうがより明確な用量比例性を示すことが示唆され、特に、10 及び 20 mg 反復投与後においては C_{max} 及び AUC_{0-t} の値が用量依存的に増加した。さら

に、反復投与後のルパタジンの C_{max} 及び AUC_{0-t} の傾きの推定値は 1 に近接していることから、強い線形性が示された。

表 2.7.6.12-7　ルパタジンにおける薬物動態用量比例性

Day 1				
パラメーター	傾き（β）	90%信頼区間（傾き）		結論
		下限	上限	
C_{max} （ng/mL）	0.94	0.65	1.23	[a]
$AUC_{0-\infty}$ （ng· h/mL）	1.00	0.75	1.25	[a]
Day 5				
パラメーター	傾き（β）	90%信頼区間（傾き）		結論
		下限	上限	
C_{max} （ng/mL）	0.87	0.55	1.19	[a]
AUC_{0-t} （ng· h/mL）	0.98	0.75	1.22	[a]

a：傾き（β）の 90%信頼区間の値は 0.8～1.25 の範囲外であったが、1 を含んでいるため、用量比例性がないとは言えない。

［5.3.3.1.1 Table 8 を改変］

表 2.7.6.12-8　BCP における薬物動態用量比例性

Day 1				
パラメーター	傾き（β）	90%信頼区間（傾き）		結論
		下限	上限	
C_{max} （ng/mL）	1.13	0.87	1.38	[a]
$AUC_{0-\infty}$ （ng· hr/mL）[c]	0.99	0.80	1.18	[a]
Day 5				
パラメーター	傾き（β）	90%信頼区間（傾き）		結論
		下限	上限	
C_{max} （ng/mL）	1.06	0.89	1.24	[b]
AUC_{0-t} （ng· hr/mL）	1.01	0.83	1.20	[b]

a：傾き（β）の 90%信頼区間の値は 0.8～1.25 の範囲外であったが、1 を含んでいるため、用量比例性がないとは言えない。
b：傾き（β）の 90%信頼区間の値は 0.8～1.25 の範囲内であり、用量比例性を示した。
c：参考として、20%外挿した AUC を示した。

［5.3.3.1.1 Table 9 を改変］

表 2.7.6.12-9　BCP-OH における薬物動態用量比例性

Day 1				
パラメーター	Slope (β)	90% 信頼区間（slope）		結論
		下限	上限	
C_{max} （ng/mL）	0.88	0.74	1.03	[a]
$AUC_{0-\infty}$ （ng· hr/mL）[c]	0.88	0.72	1.05	[a]
Day 5				
パラメーター	Slope (β)	90% 信頼区間（slope）		結論
		下限	上限	
C_{max} （ng/mL）	0.83	0.67	0.98	[b]
AUC_{0-t} （ng· hr/mL）	0.81	0.64	0.97	[b]

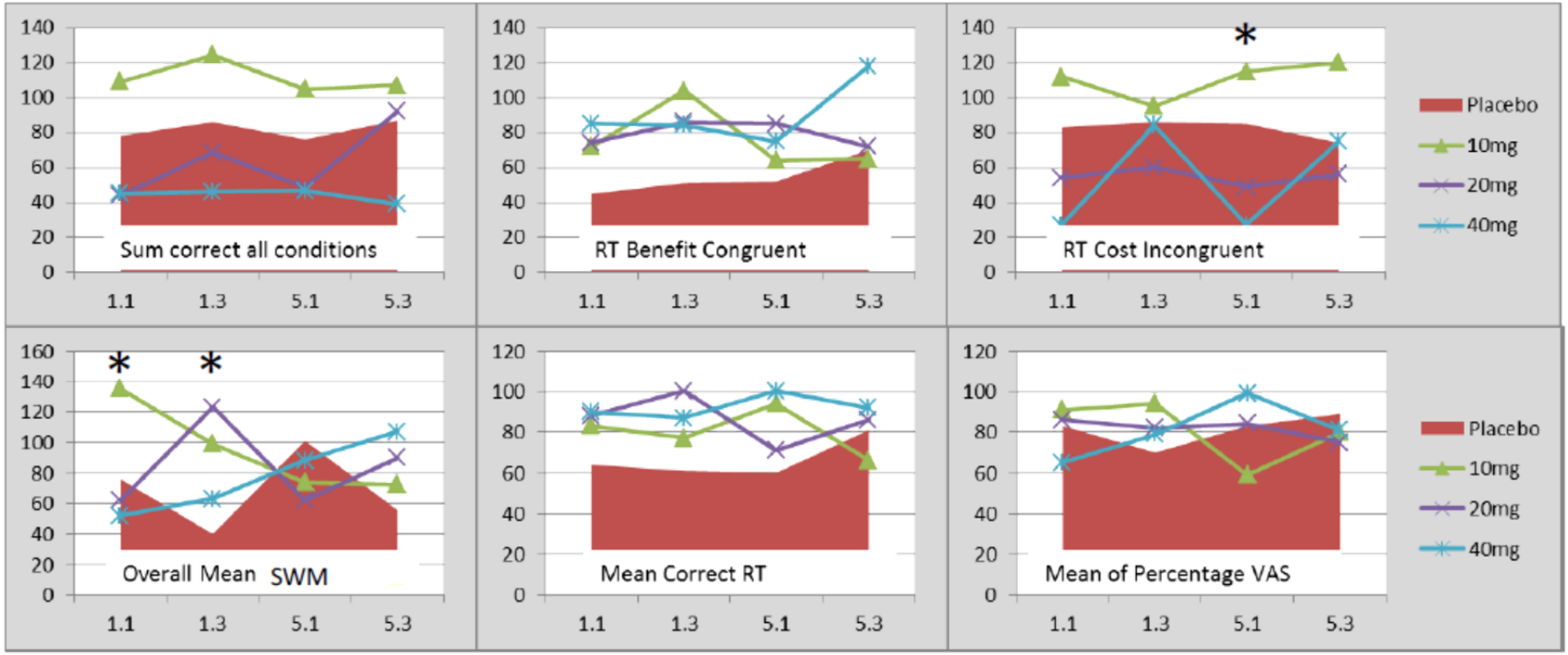
a：傾き（β）の 90%信頼区間の値は 0.8～1.25 の範囲外であったが、1 を含んでいるため、用量比例性がないとは言えない。
b：傾き（β）の 90%信頼区間の値は 0.8～1.25 の範囲内で、1 を含まないため、用量比例性を示さなかった。
c：参考として、20%外挿した AUC を示した。

［5.3.3.1.1 Table 10 を改変］

5）　薬力学の結果

薬力学パラメーター及び投与群間の Kruskal-Wallis test 結果を図 2.7.6.12-4 に示す。

ルパタジンの全ての投与量において単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かった。本試験では被験者数が少なかったため、薬力学評価については記述的な探索情報しか得られなかった点、さらに、各認知機能テストにおける薬力学データの投与群間相対変動は意味のある比較ができない点には留意すべきである。各認知機能テストにおいて 0.05 以下の p 値は 3 件［(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］認められた。



Overall, the findings showed that higher doses of Rupatadine (20 mg and 40 mg) appear to impair visual performance and prolong reaction times, whereas the therapeutic dose of 10 mg does not present apparent special non-verbal composite (SNC) impairment.

* P<0.05

図 2.7.6.12-4 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]

Sum correct all conditions（RVP）の順位和は、Day 1 投与 3 時間後及び Day 5 投与 3 時間後で、20 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、Day 5 投与 1 時間後で高用量群において有意に低く（p＜0.05）、Day 1 投与 1 時間後でも同様の傾向であったが、有意差はなかった。RT cost incongruent（RVP）の順位和が低いことにより、認知機能が低いことが示され［逆に、RT benefit congruent（RVP）の順位和が低い場合は、認知機能が高いことが示される］、20 及び 40 mg においてルパタジンが認知機能を低下させ、一方、10 mg では認知機能の低下は認められないことが示唆された。

Overall mean（SWM）について、Day 1 投与 1 時間後において、低用量群は高値、高用量群は低値であったが、SWM 評価スコアと投与量の間に明確な結論は得られなかった。

Mean correct RT（RTI）について、順位和検定による有意差は示されなかったが、順位和は Day 1 及び Day 5 において 20 及び 40 mg で高かった。以上より、ルパタジンの高用量群では反応時間が延長され、10 mg では延長され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示されなかった。

ルパタジン 20 及び 40 mg 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、10 mg において認知機能の低下は認められなかった。以上の結果は、各測定時点での標準偏差が大きいこと及びサンプルサイズが小さいことより、予備的に扱うべきである。

6） 安全性の結果

プラセボとルパタジン 10 mg 群を比較したとき、TEAE の種類又は発現頻度に特定の傾向は認められなかった。27 例中 2 例（7.4%）に 3 件の TEAE が認められた［ルパタジン 10 mg 群で 1 件（傾眠）、プラセボ群で 2 件（悪心及び口腔障害）］。いずれも程度は軽度であり、治験責任医師等により治験薬との関連性はあるかもしれないと判断された。ルパタジン 20 mg 群及び 40 mg 群では TEAE は認められなかった。

本試験では重篤な有害事象、及び TEAE その他の理由による試験中止は認められなかった。

治験期間中、臨床検査、身体所見及びバイタルサインに臨床的に重要な変動は認められなかった。

心臓専門医以外が判断した心電図では、ルパタジン群で臨床的に重要な変動は認められなかった。心臓専門医が判断した心電図及び薬物動態／薬力学解析では、ルパタジン群で QTcF への影響は認められなかった。本試験での最高用量（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。

以上の結果より、日本人健康被験者を対象に、ルパタジンを経口単回投与及び反復経口投与したときの安全性及び忍容性が示された。

（3） 結論

- 日本人健康被験者を対象に、ルパタジン 10、20 及び 40 mg を単回及び反復投与したときの安全性及び忍容性が示された。
- 重篤な有害事象、及び TEAE その他の理由による試験中止は認められなかった。
- 全ての TEAE の程度は軽度であった。

- 治験期間中、臨床検査、身体所見、バイタルサイン、ホルター心電図、テレメトリー心電図及び 12 誘導心電図に臨床的に重要な変動はなかった。本試験での最高用量であるルパタジン 40 mg 投与においても、QTcF への影響はなかった。
- 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。
- Ae は BCP 及び BCP-OH において用量依存的に増加した。
- 薬物動態データの用量比例性解析により、用量比例性は否定されず、反復投与時では単回投与時よりも明確な用量比例性が示された。
- RVP、SWM、RTI 及び VAS の測定結果から、ルパタジン 10 mg 投与では、認知機能への影響はなかった。
- 20 及び 40 mg のルパタジンは視機能を低下させ、RTI を延長させた。しかしそれ以外の認知機能テストでは低下作用は認められなかった。

2.7.6.13 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]、資料番号 5.3.3.1.2、参考資料）

（1） 試験方法

試験課題名	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]
目的	主要目的 ルパタジンフマル酸塩 10、20 及び 40 mg を単回経口投与したときのルパタジン及び BCP の薬物動態を評価する。 副次目的 ルパタジンのヒスタミン誘発性皮膚発赤の抑制効果を評価する。 試験期間中の被験者における有害事象の発現を評価する。
試験デザイン	I 相、単施設、無作為化、二重盲検、クロスオーバー
被験者数	計画時：8 例 解析時：8 例
対象被験者	主要な組入れ基準 年齢 18～45 歳の健康男性で、体重が理想体重の±15%以内であり、試験開始前の臨床検査（血液学検査、生化学検査、尿検査）で臨床的に重要な異常はなく、12 誘導心電図で正常と判断された者
治験薬及び投与方法	ルパタジンフマル酸塩 剤型：10 mg 錠（ルパタジンとして 7.8 mg） 投与経路：経口投与 ロット番号：J-07 プラセボ 剤型：錠剤 投与経路：経口投与 ロット番号：J-08 投与方法 ルパタジンフマル酸塩 10 mg 錠とプラセボ錠の組合せにより下記の投与方法を設定した。 ルパタジンフマル酸塩 10 mg： ルパタジンフマル酸塩 10 mg 錠 1 錠とプラセボ錠 3 錠 ルパタジンフマル酸塩 20 mg： ルパタジンフマル酸塩 10 mg 錠 2 錠とプラセボ錠 2 錠 ルパタジンフマル酸塩 40 mg： ルパタジンフマル酸塩 10 mg 錠 4 錠
試験方法	本試験は 3 期から構成され、被験者は、無作為の順番で各期にルパタジ

	ンフマル酸塩の 3 用量（10、20 又は 40 mg）のいずれかの単回経口投与を受けた。各投与の間には 14 日間以上のウォッシュアウト期間を設定した。
投与期間	単回投与
評価項目及び評価方法	＜血漿中薬物濃度測定＞ 投与前、投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、18、24、36、48、72 及び 96 時間に採血し、ルパタジン及び BCP の血漿中薬物濃度を測定した。 ＜ヒスタミン誘発性発赤の評価＞ 投与前 24、20、16 時間、投与後 1、2、4、6、12、24、48、72 及び 96 時間に、ヒスタミンを背部の肩甲下部に皮内注射し、発現した発赤面積を記録した。 ＜バイタルサイン（血圧、脈拍数）、心電図＞ 投与前、投与後 1、2、4、6、8、12 及び 24 時間に測定した。 ＜臨床検査＞ 血液学検査、生化学検査、尿検査を投与前、投与後 72 時間に実施した。
解析方法	＜薬物動態解析＞ ルパタジン及び BCP の血漿中濃度より薬物動態パラメーターを算出した（C_{max}、T_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、λz、$t_{1/2}$）。 ＜統計解析＞ 各用量レベルについて薬物動態パラメーターの記述統計を示した。 ルパタジンの用量線形性及び用量比例性について評価した。 各用量レベルについて、投与前の発赤の平均値を基にしてヒスタミン誘発性発赤抑制率を算出した。
試験実施施設	1 施設（イギリス）
試験実施期間	試験前のスクリーニング開始日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 試験後のスクリーニング終了日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

（2） 結果

1） 被験者の内訳

8 例の健康男性被験者が組み入れられ、全例が試験を完了した。

被験者の年齢（平均値 ± 標準偏差、以下同じ）は 30 ± 7 歳、体重は 73.2 ± 8.9 kg であった。

2） 治験実施計画書からの逸脱

重大な治験実施計画書からの逸脱は認められなかった。

3)　薬物動態

①　ルパタジン

ルパタジンフマル酸塩投与後のルパタジンの血漿中濃度推移を図 2.7.6.13-1 に、薬物動態パラメーターを表 2.7.6.13-1 に示す。

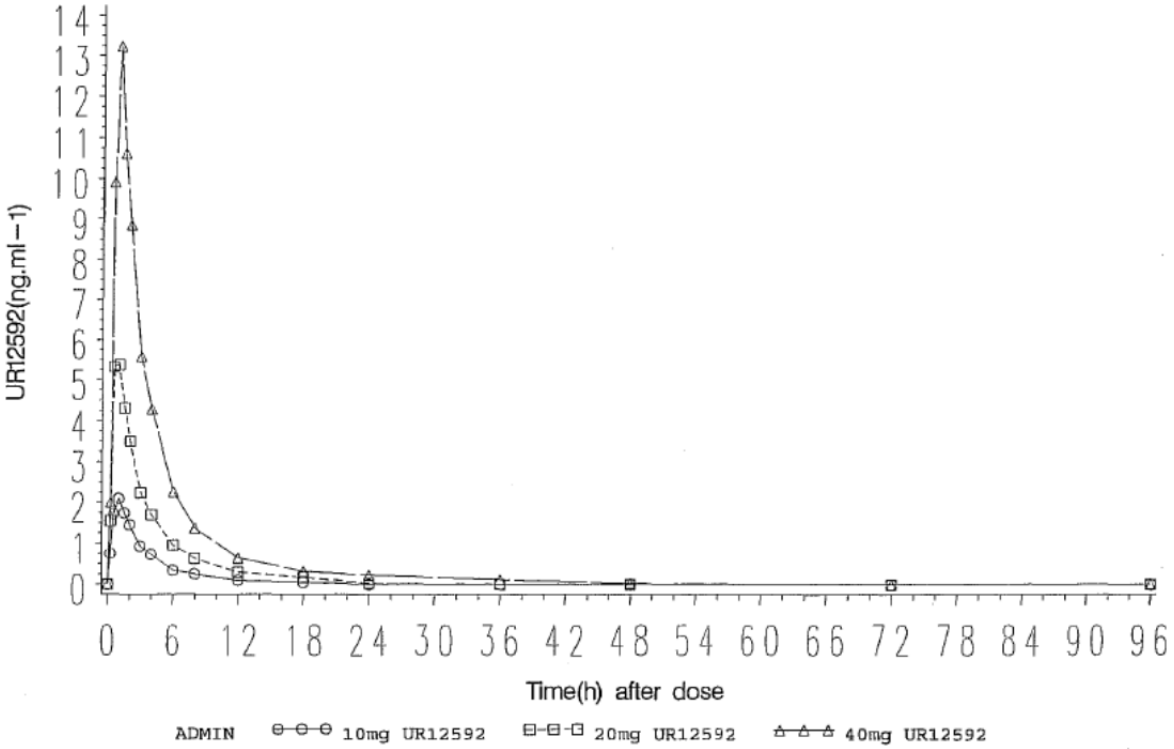


図 2.7.6.13-1　ルパタジン血漿中濃度推移（平均値）

[5.3.3.1.2 Fig. 19 を引用]

表 2.7.6.13-1　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
Lz　(h^{-1})	0.2　(0.1)	0.2　(0.1)	0.1　(0.0)
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]

検討した用量範囲（10～40 mg）では、投与量の増加に伴いルパタジンの血漿中濃度の C_{max} 及び AUC0-t の増加が認められ、線形性を示した（図 2.7.6.13-2、図 2.7.6.13-3 参照）。

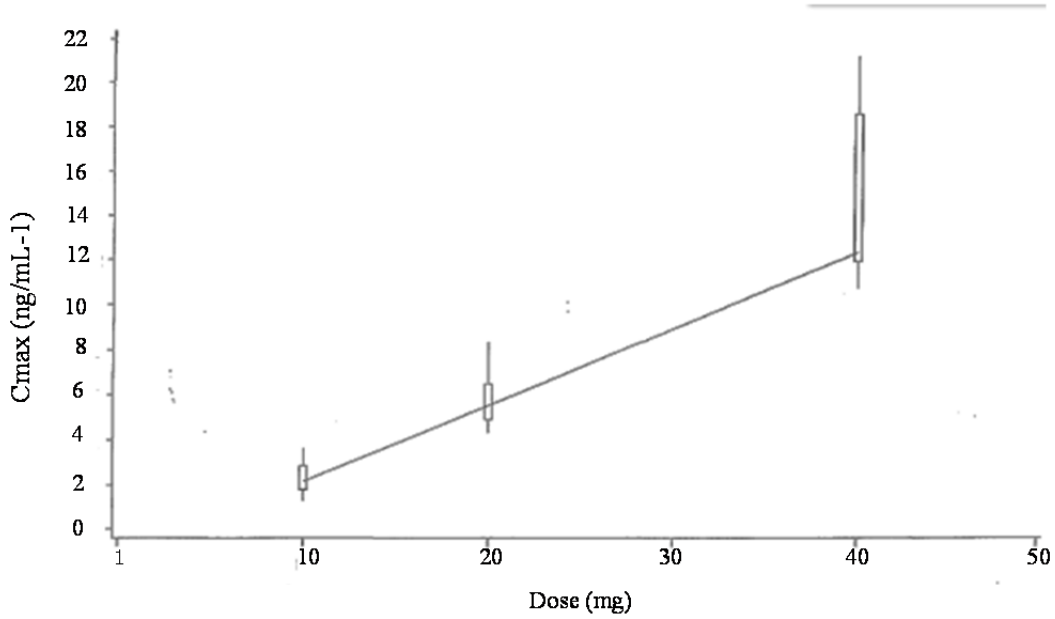


図 2.7.6.13-2 ルパタジンの血漿中濃度の用量線形性についての検討：C_{max}（中央値）

[5.3.3.1.2 Fig. 84 を改変]

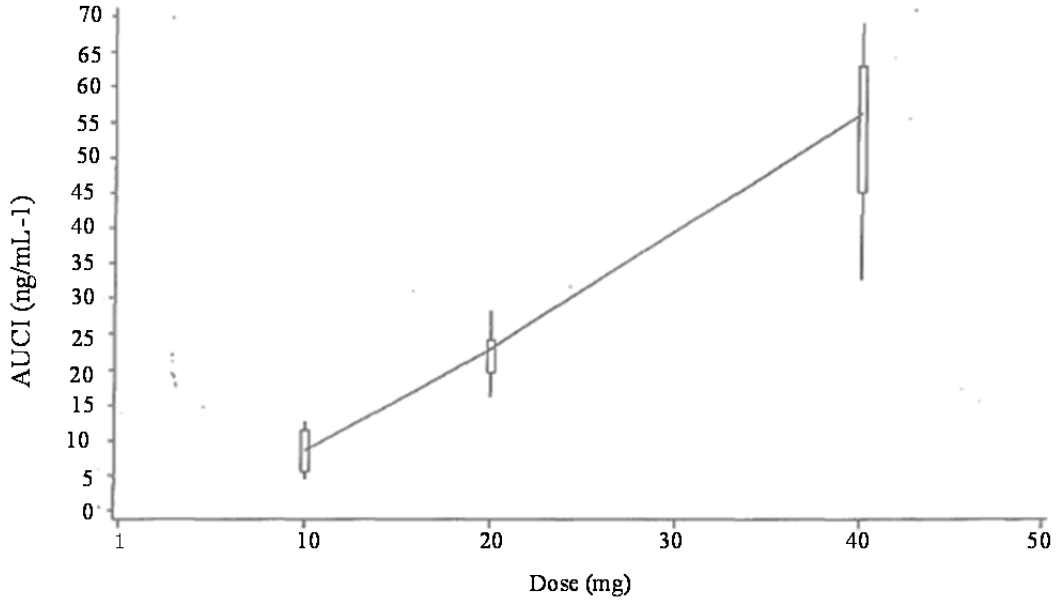


図 2.7.6.13-3 ルパタジンの血漿中濃度の用量線形性についての検討：AUC_{0-t}（中央値）

[5.3.3.1.2 Fig. 85 を改変]

② BCP

ルパタジンフマル酸塩投与後の BCP の血漿中濃度推移を図 2.7.6.13-4 に、薬物動態パラメーターを表 2.7.6.13-2 に示す。

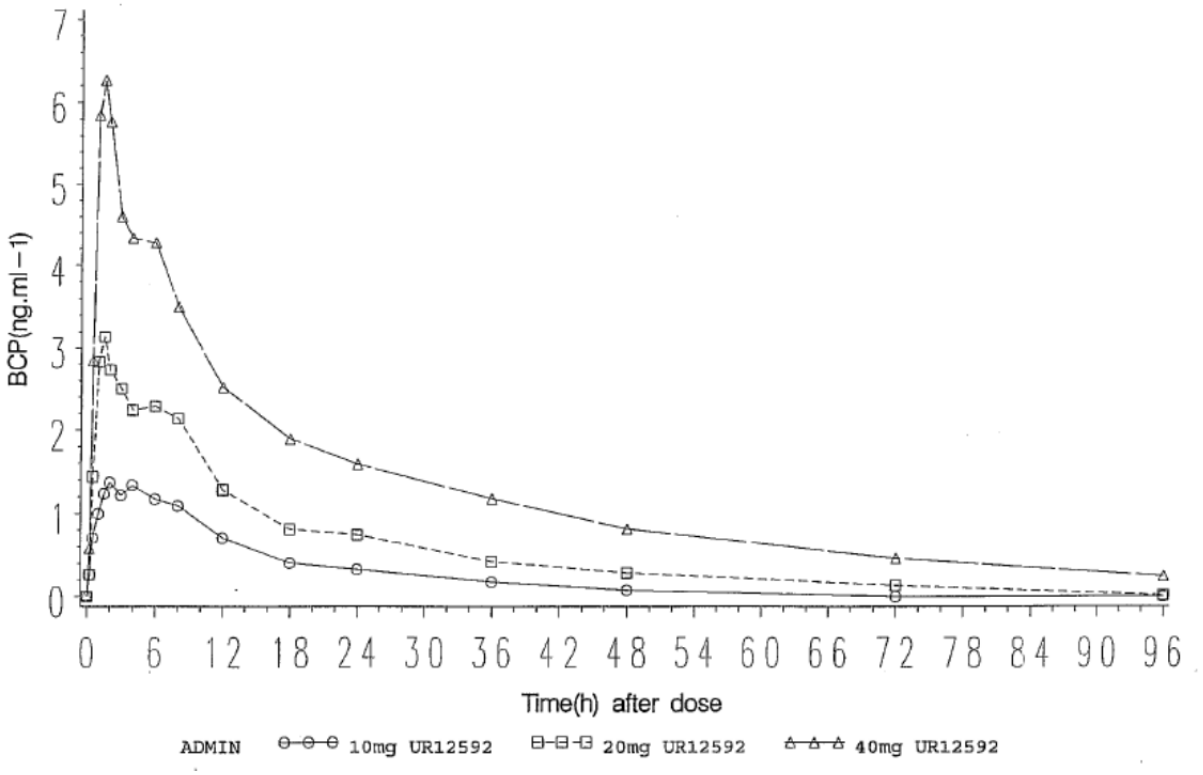


図 2.7.6.13-4　BCP 血漿中濃度推移（平均値）

［5.3.3.1.2 Fig. 37 を引用］

表 2.7.6.13-2　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
Lz　(h^{-1})	0.1　(0.0)	0.0　(0.0)	0.0　(0.0)
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)　ヒスタミン誘発性皮膚発赤に対する作用

①　抑制効果

ルパタジンのヒスタミン誘発性発赤抑制率を表 2.7.6.13-3 に示す。

ルパタジンフマル酸塩 10 mg 投与では、平均抑制率は 4 時間後に 41%、24 時間後に最大 69%となり、96 時間後でも 43%が維持された。

ルパタジンフマル酸塩 20 mg 投与では、平均抑制率は 4 時間後に 53%、12 時間後に最大 82%となり、96 時間後でも 40%が維持された。

ルパタジンフマル酸塩 40 mg 投与では、平均抑制率は 2 時間後に 43%、12 時間後に最大 93%となり、72 時間後でも 69%を上回り、96 時間後でも 43%が維持された。

表 2.7.6.13-3　ルパタジンのヒスタミン誘発性発赤抑制率

投与後 (h)	抑制率　　平均値（標準偏差）		
	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
1	-0.5　(27.4)	-26.6　(73.3)	13.1　(33.3)
2	20.4　(40.1)	23.6　(28.9)	42.6　(38.3)
4	40.6　(31.4)	53.2　(19.8)	82.3　(14.7)
6	49.8　(32.3)	70.0　(22.3)	86.3　(18.4)
12	63.3　(24.5)	81.8　(16.3)	93.3　(10.0)
24	68.7　(24.1)	69.3　(14.6)	88.5　(15.4)
48	51.2　(29.9)	55.6　(30.3)	87.4　(13.4)
72	46.1　(30.1)	42.7　(23.6)	69.3　(18.7)
96	43.3　(30.6)	40.4　(27.8)	43.4　(14.0)

[5.3.3.1.2：10.4 項 Table を改変]

② 抑制効果と血漿中濃度

ルパタジンフマル酸塩投与後のルパタジン及び BCP の血漿中濃度とヒスタミン誘発性発赤抑制率の関係を図 2.7.6.13-5、図 2.7.6.13-6 及び図 2.7.6.13-7 に示す。

発赤抑制率及び発赤抑制の持続は用量増加に伴い上昇した。

発赤抑制率はルパタジン及び 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%以上に維持された。

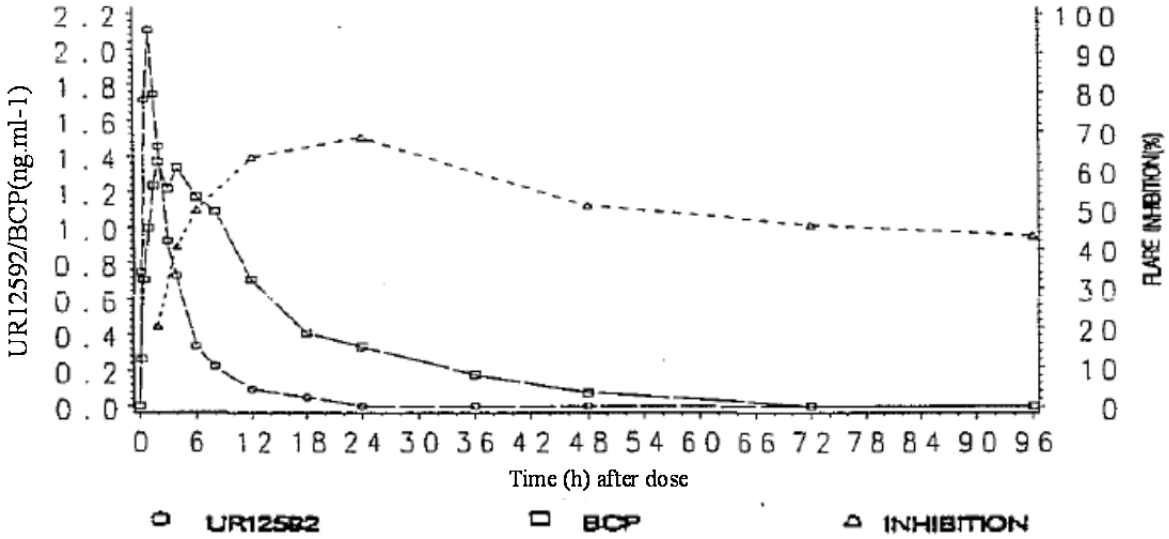


図 2.7.6.13-5　ルパタジン及び BCP 血漿中濃度（平均値）とヒスタミン誘発性発赤抑制率（平均値）（ルパタジンフマル酸塩 10 mg 投与）

[5.3.3.1.2 Fig. S-1 を改変]

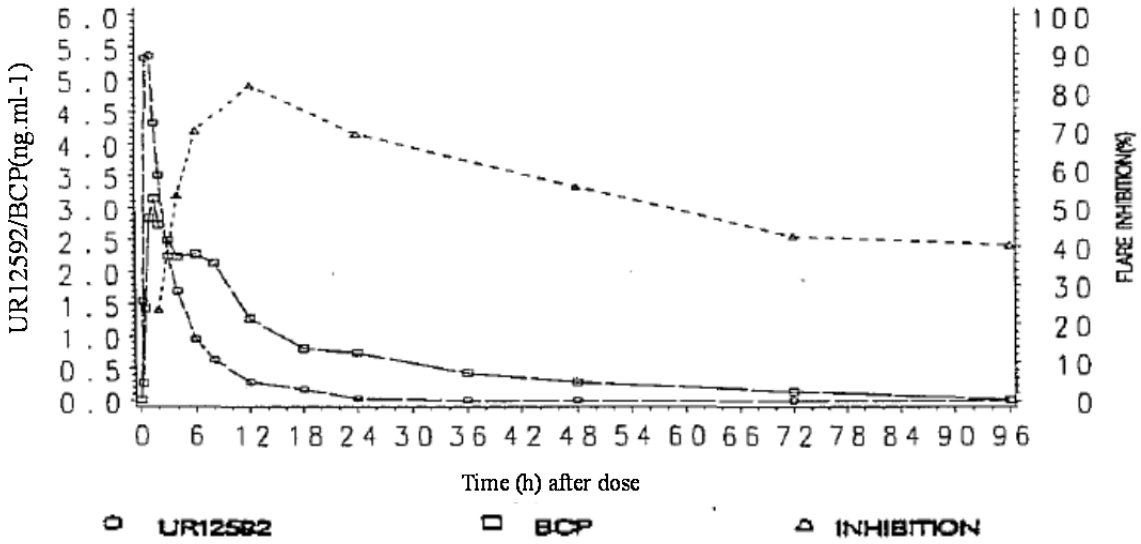


図 2.7.6.13-6　ルパタジン及び BCP 血漿中濃度（平均値）とヒスタミン誘発性発赤抑制率（平均値）（ルパタジンフマル酸塩 20 mg 投与）

［5.3.3.1.2 Fig. S-2 を改変］

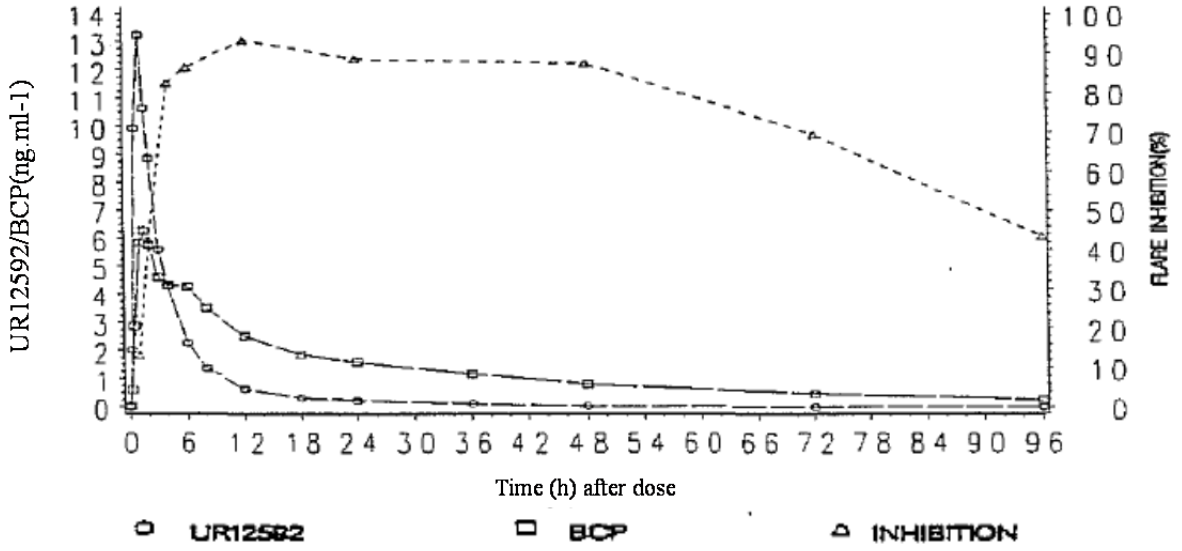


図 2.7.6.13-7　ルパタジン及び BCP 血漿中濃度（平均値）とヒスタミン誘発性発赤抑制率（平均値）（ルパタジンフマル酸塩 40 mg 投与）

［5.3.3.1.2 Fig. S-3 を改変］

5)　安全性

①　臨床検査

・ 生化学検査

第 1 期（40 mg）投与後に ALT、AST、ALP の増加が 1 例に認められたが、投与翌日の偶然の負傷又はウイルス感染による可能性が高く、治験責任医師等は治験薬との関連性はおそらくなしと判断した。それ以外は、臨床的に重要と考えられる異常はなかった。

・ 血液学検査

第 2 期の投与前（第 1 期は 10 mg 投与）にヘモグロビン減少が 1 例に認められたが、治験責任医師等により試験期間中の血液喪失によるものと判断された。それ以外は、臨床的に重要と考えられる異常はなかった。

・ 尿検査

1 例で間歇的血尿が認められた。被験者が追跡検査を拒否したため本事象の原因は確認できなった。それ以外は、臨床的に重要と考えられる異常はなかった。

② バイタルサイン

臨床的に重要と考えられる異常はなかった。

③ 心電図検査

臨床的に重要と考えられる異常はなかった。

④ 有害事象

試験中に発現した有害事象一覧を表 2.7.6.13-4 に示す。

有害事象はルパタジンフマル酸塩 10 mg 投与時に 2 例に 3 件、20 mg 投与時に 2 例に 2 件、40 mg 投与時に 3 例に 10 件の計 15 件認められた。有害事象の重症度は、頭痛 2 件（10 mg 投与時、40 mg 投与時）、左母指捻挫 1 件（40 mg 投与時）が中等度であった以外は軽度であった。治験薬との関連性が否定できない有害事象はルパタジンフマル酸塩 10 mg 投与時に 1 例に 1 件、20 mg 投与時に 1 例に 1 件、40 mg 投与時に 2 例に 6 件認められた。

治験責任医師等により治験薬と関連あるかもしれないと判断された事象は頭痛（2 件）、疲労（2 件）、腰痛（1 件）の計 5 件であり、いずれも 40 mg 投与時に発現した。

表 2.7.6.13-4　有害事象一覧

被験者番号	有害事象	重症度	治験薬との関連性
ルパタジンフマル酸塩 10 mg			
02	背部痛	軽度	関連なし
	悪心	軽度	おそらく関連なし
04	頭痛	中等度	関連なし
ルパタジンフマル酸塩 20 mg			
02	背部痛	軽度	おそらく関連なし
04	背部痛	軽度	関連なし
ルパタジンフマル酸塩 40 mg			
01	嘔吐	軽度	関連なし
	背部痛（間歇性）	軽度	関連なし
	疲労	軽度	関連あるかもしれない
	頭痛	中等度	関連あるかもしれない
	負傷による頭頸部の背部の疼痛、不快感、圧痛	軽度	関連なし
	肝酵素上昇（ALT、AST）	軽度	おそらく関連なし
02	腰痛	軽度	関連あるかもしれない
	頭痛	軽度	関連あるかもしれない
	疲労	軽度	関連あるかもしれない
03	左母指捻挫	中等度	関連なし

［5.3.3.1.2 Table 47、Table 48、Table 49 を改変］

（3） 結論

- ルパタジンフマル酸塩 10～40 mg ではルパタジンの血漿中濃度の C_{max} 及び AUC_{0-t} について用量線形性が認められた。
- ヒスタミン誘発性発赤抑制率はルパタジン及び 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%以上に維持されていた。
- ルパタジンフマル酸塩 10～40 mg 単回投与時の忍容性は良好であった。

2.7.6.14 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]、資料番号 5.3.3.1.3、参考資料）

（1） 試験方法

試験課題名	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]
目的	主要目的 ・ ルパタジンフマル酸塩 20 及び 40 mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 副次目的 ・ ルパタジンフマル酸塩 20 及び 40 mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与したときのルパタジンの薬物動態を評価する。 ・ ルパタジンのヒスタミン誘発性皮膚発赤の抑制効果を評価する。
試験デザイン	I 相、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増
被験者数	計画時：15 例 解析時：15 例
対象被験者	主要な組入れ基準 年齢 18～45 歳の健康男性で、体重が理想体重の ± 15%以内であり、試験開始前の臨床検査（血液学検査、生化学検査、尿検査）で臨床的に重要な異常はなく、12 誘導心電図で正常と判断された者
治験薬及び投与方法	ルパタジンフマル酸塩 剤型：20 mg 錠（ルパタジンとして 15.6 mg）、40 mg 錠（ルパタジンとして 31.2 mg） 投与経路：経口投与 ロット番号：J-14、J-15 プラセボ 剤型：錠剤 投与経路：経口投与 ロット番号：J-16
試験方法	本試験は 2 期から構成され、被験者を 1 期にルパタジンフマル酸塩 20 mg、2 期にルパタジンフマル酸塩 40 mg の投与を受ける群（12 例）又は、1 期、2 期共にプラセボの投与を受ける群（3 例）に割り付けた。被験者には各投与期に、割り当てられた治験薬を 1 日 1 回 7 日間経口投与した。各投与期の間には 14 日間以上のウォシュアウト期間を設定した。
投与期間	14 日間（7 日間、2 回）
評価項目及び評価方法	血漿中薬物濃度測定： 下記時間に採血し、ルパタジン及び BCP の血漿中濃度を測定した。 Day 1：投与前、投与後 1、2、4、6、8、12 及び 18 時間

	Day 2-6：投与前 Day 7：投与前、投与後 1、2、4、6、8、12、18、24、48、72 及び 96 時間 ヒスタミン誘発性発赤の評価： 下記時間にヒスタミンを背部の肩甲下部に皮内注射し、発現した発赤面積を記録した。 初回投与前 24、20、16 時間、 初回投与後 2、4、6 及び 12 時間 Day 2-6：投与前 1 時間、 最終投与後 2、4、6、12、24、48、72 及び 96 時間 バイタルサイン、心電図： 下記時間にバイタルサイン（血圧、脈拍数）、心電図測定した。 Day 1：　投与前、投与後 1、2、4、8 及び 12 時間 Day 2-6：投与前 Day 7：　投与前、投与後 1、2、4、8、12 及び 24 時間 臨床検査： 血液学検査、生化学検査、尿検査を初回投与前及び Day 3、Day 7 の投与前、最終投与後 72 時間に実施した。
解析方法	薬物動態解析： ルパタジン及び BCP の血漿中濃度より薬物動態パラメーターを算出した［C_{max}、T_{max}、AUC0-24、蓄積比（AUC_{0-24} Day 7 / AUC_{0-24} Day 1）、λz、$t_{1/2}$、C_{min}］。 統計解析： 全ての薬物動態パラメーターの記述統計を示した。 分散分析による C_{min} の比較により、定常状態への到達を評価した。
試験実施施設	1 施設（イギリス）
試験実施期間	試験前のスクリーニング開始日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 試験後のスクリーニング終了日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

（2） 結果

1） 被験者の内訳

15 例の健康男性被験者が組み入れられ、全例が試験を完了した。

被験者の年齢（平均値 ± 標準偏差、以下同じ）は 32 ± 8 歳、身長は 1.77 ± 0.06 m、体重は 73.0 ± 8.8 kg であった。

2） 治験実施計画書からの逸脱

重大な治験実施計画書からの逸脱は認められなかった。

3） 安全性

① 臨床検査

・生化学検査

ルパタジンフマル酸塩 20 及び 40 mg 投与後に ALT 及び AST の軽度上昇が 5 例に認められた。程度は AST のほうが高値の傾向であったが、臨床的に重要なレベルではなかった。それ以外は、臨床的に重要と考えられる異常はなかった。

・血液学検査

試験終了後に白血球数増加及び好中球数増加が 2 例（1 例はプラセボ投与群）に認められたが、その後正常域に戻った。それ以外は、臨床的に重要と考えられる異常はなかった。

・尿検査

臨床的に重要と考えられる異常はなかった。

② バイタルサイン

臨床的に重要と考えられる異常はなかった。

③ 心電図検査

臨床的に重要と考えられる異常はなかった。

④ 有害事象

試験中に発現した有害事象一覧を表 2.7.6.14-1 に示す。

ルパタジンフマル酸塩 20 mg 投与後に 7 例に 15 件の有害事象が報告された。重症度は、軽度 9 件、中等度 6 件であった。中等度の事象の治験薬との因果関係は、1 件（上気道感染）は「関連なし」、2 件（いずれも頭痛）は「おそらく関連なし」、2 件（頭痛、疲労）は「関連あるかもしれない」、1 件（疲労）は「おそらく関連あり」であった。

ルパタジンフマル酸塩 40 mg 投与後に 9 例に 16 件の有害事象が報告された。重症度は、軽度 8 件、中等度 8 件であった。最も多かった事象は疲労（9 件／6 例）であり、そのうち 4 件が中等度であった。疲労の治験薬との因果関係は、2 件が「関連あるかもしれない」、7 件が「おそらく関

連あり」であった。疲労 9 件のうち 8 件は初回又は 2 回目投与の 4.5 時間以内に発現し、いずれも 24 時間以内に消失した。残りの 1 件は最終投与後に発現し、1.25 日持続した。

プラセボ投与後に 2 例に 8 件の有害事象が報告された。2 件（いずれも頭痛）は中等度であり、その他は軽度であった。

表 2.7.6.14-1　有害事象一覧

有害事象名	ルパタジンフマル酸塩 20 mg	ルパタジンフマル酸塩 40 mg	プラセボ	計
疲労	3	9	ー	12
頭痛	3	3	5	11
背部痛	3	1	1	5
上気道感染	2	2	1	5
耳鼻咽喉科事象	2	1	1	4
消化障害	1	ー	ー	1
眼周囲痛	1	ー	ー	1
計	15	16	8	39

ー：該当なし

［5.3.3.1.3：1.6 項 Table を改変］

4）　薬物動態

①　ルパタジン

ルパタジンフマル酸塩投与後のルパタジンの薬物動態パラメーターを表 2.7.6.14-2 に示す。分散分析により Day 2～Day 7 の C_{min} を比較した結果、ルパタジンの血漿中濃度は、20 mg 投与後では 3 日目に、40 mg 投与後では 5 日目に定常状態に達すると推定された。

表 2.7.6.14-2　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 20 mg 平均値（標準偏差）	ルパタジンフマル酸塩 40 mg 平均値（標準偏差）
Day 1 C_{max}　（ng/mL）	5.51　（2.20）	14.39　（5.31）
Day 1 t_{max}　（h）	1.33　（0.89）	1.25　（0.45）
Day 1 $AUC_{0\text{-}24}$　（ng·h/mL）	22.49　（9.44）	62.37　（24.48）
Day 2 C_{min}　（ng/mL）	0.09　（0.11）	0.17　（0.12）
Day 3 C_{min}　（ng/mL）	0.17　（0.10）	0.36　（0.16）
Day 4 C_{min}　（ng/mL）	0.13　（0.08）	0.45　（0.21）
Day 5 C_{min}　（ng/mL）	0.18　（0.09）	0.56　（0.20）
Day 6 C_{min}　（ng/mL）	0.18　（0.08）	0.60　（0.29）
Day 7 C_{min}　（ng/mL）	0.21　（0.13）	0.68　（0.31）
Day 7 C_{max}　（ng/mL）	7.41　（4.32）	26.65　（14.88）
Day 7 t_{max}　（h）	1.00　（0.00）	1.08　（0.29）
Day 7 $AUC_{0\text{-}24}$　（ng·h/mL）	29.29　（14.69）	115.11　（61.70）
Day 7 $AUC_{0\text{-}\infty}$　（ng·h/mL）	31.81　（15.39）	126.36　（64.95）
Day 7 $t_{1/2}$　（h）	9.40　（4.52）	12.12　（6.24）
Accumulation Ratio	1.33　（0.42）	1.87　（0.76）

［5.3.3.1.3：10.9.1 項 Table を改変］

② BCP

ルパタジンフマル酸塩投与後の BCP の薬物動態パラメーターを表 2.7.6.14-3 に示す。

分散分析により Day 2～Day 7 の C_{min} を比較した結果、ルパタジンの血漿中濃度と同様、BCP の血漿中濃度も、20 mg 投与後では 3 日目に、40 mg 投与後では 5 日目に定常状態に達すると推定された。

表 2.7.6.14-3　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 20 mg 平均値（標準偏差）	ルパタジンフマル酸塩 40 mg 平均値（標準偏差）
Day 1 C_{max} （ng/mL）	2.23 （0.31）	4.58 （1.44）
Day 1 t_{max} （h）	2.75 （2.01）	2.00 （1.35）
Day 1 AUC_{0-24} （ng·h/mL）	26.14 （4.19）	52.20 （17.92）
Day 2 C_{min} （ng/mL）	0.64 （0.64）	1.08 （0.62）
Day 3 C_{min} （ng/mL）	0.75 （0.35）	1.39 （0.93）
Day 4 C_{min} （ng/mL）	0.84 （0.39）	1.61 （1.22）
Day 5 C_{min} （ng/mL）	0.85 （0.44）	1.90 （1.14）
Day 6 C_{min} （ng/mL）	0.96 （0.39）	2.00 （1.19）
Day 7 C_{min} （ng/mL）	0.98 （0.48）	1.98 （1.14）
Day 7 C_{max} （ng/mL）	3.02 （0.61）	7.06 （2.08）
Day 7 t_{max} （h）	2.17 （2.04）	1.50 （1.45）
Day 7 AUC_{0-24} （ng·h/mL）	40.78 （11.29）	88.48 （34.32）
Day 7 $AUC_{0-\infty}$ （ng·h/mL）	79.22 （23.89） [a]	159.40 （91.17）
Day 7 $t_{1/2}$ （h）	30.64 （14.07） [a]	22.92 （8.83）
Accumulation Ratio	1.56 （0.35）	1.73 （0.38）

a：Subject 10 を除外（本被験者では消失相が非常に長く、K_{el} 及び $t_{1/2}$ が非現実的な値であったのでパラメーターの計算から除外した）

［5.3.3.1.3：10.9.2 項 Table を改変］

5） ヒスタミン誘発性皮膚発赤抑制効果

① 抑制効果

ルパタジンのヒスタミン誘発性発赤抑制率を表 2.7.6.14-4 に示す。

ルパタジンフマル酸塩 20 mg 投与後、Day 1 では投与 23 時間後（Day 2 -1h）に平均抑制率が最大（66.8%）となった。この平均抑制率は Day 3 の投与 1 時間前に 58.4%まで低下したが、Day 4、Day 5、Day 6 の投与 1 時間前の平均抑制効果はそれぞれ、81.0%、76.4%、70.2%であった。最終投与 24 時間後の平均抑制率は 80%を上回り、最終投与 96 時間後では 47.7%に低下した。

ルパタジンフマル酸塩 40 mg 投与後、Day 1 の平均抑制率は投与 4 時間後には 75.1%に上昇し、その後 Day 1 を通じて 80%を上回った。Day 2～Day 6 の投与 1 時間前の平均抑制率はいずれも 80%を上回り、Day 6 の投与前に最大（94.4%）となった。最終投与 48 時間後まで平均抑制率は 80%を上回り、最終投与 96 時間後では 63.5%に低下した。

プラセボ投与後、平均抑制率は 2.8～34.4%であり、特に発赤に対する抑制傾向は認められなかった。

表 2.7.6.14-4　ルパタジンのヒスタミン誘発性発赤抑制率

投与後	抑制率　平均値（標準偏差）		
	ルパタジンフマル酸塩 20 mg	ルパタジンフマル酸塩 40 mg	プラセボ
Day 1 2h	28.6　(32.8)	42.1　(26.7)	2.8　(14.1)
Day 1 4h	46.0　(29.4)	75.1　(25.5)	26.1　(19.8)
Day 1 6h	58.8　(26.7)	80.6　(18.1)	21.4　(25.9)
Day 1 12h	61.7　(26.4)	80.0　(22.5)	3.2　(18.7)
Day 2 -1h	66.8　(27.4)	84.8　(18.3)	16.2　(35.7)
Day 3 -1h	58.4　(25.1)	90.1　(12.2)	10.2　(14.7)
Day 4 -1h	81.0　(19.9)	88.6　(11.8)	13.4　(17.0)
Day 5 -1h	76.4　(25.6)	91.4　(6.7)	7.8　(9.2)
Day 6 -1h	70.2　(24.8)	94.4　(7.4)	17.8　(20.6)
Day 7 2h	87.0　(12.6)	89.7　(11.5)	13.7　(8.5)
Day 7 4h	84.2　(15.5)	91.6　(10.2)	12.5　(9.3)
Day 7 6h	92.1　(14.3)	93.3　(10.1)	16.5　(14.4)
Day 7 12h	85.2　(18.2)	91.6　(10.4)	16.1　(11.4)
Day 7 24h	82.2 (19.8)	90.3　(11.9)	34.4　(10.6)
Day 7 48h	72.1　(19.9)	80.2　(20.9)	26.2　(15.8)
Day 7 72h	56.6　(22.1)	75.7　(31.7)	21.0　(21.0)
Day 7 96h	47.7　(22.5)	63.5　(32.6)	25.9　(16.3)

[5.3.3.1.3：10.8 項 Table を改変]

② 抑制効果と血漿中濃度

ルパタジンフマル酸塩投与後のルパタジン及び BCP の血漿中濃度（実測値と推定値）とヒスタミン誘発性発赤抑制率の関係を図 2.7.6.14-1 及び図 2.7.6.14-2 に示す。

投与期間におけるルパタジン及び BCP の血漿中濃度の推定値を得るため、全ての実測値を $1/C^2$ で重みづけした triexponential 関数に当てはめた。当てはめは SIPHAR プログラムを用いて行い、Powell Method に基づく numerical algorism により推定値を求めた。推定値は、初回投与後の血漿中濃度は高かったが、定常状態の血漿中濃度の適合性は良好であった。

ルパタジンフマル酸塩 20 mg 投与後、平均発赤抑制率はルパタジン及び BCP の平均血漿中濃度の上昇に対して遅れて上昇した。Day 1 では、ルパタジン及び BCP の平均血漿中濃度は投与 2 時間後に最高に達したが、平均発赤抑制率は投与 23 時間後に最大（66.8%）となった。

平均発赤抑制率は Day 3 の投与前に 58.4%に低下した。ルパタジン及び BCP の平均血漿中濃度は 3 回投与後に定常状態に達すると共に、平均発赤抑制率は上昇し、Day 4～6 の投与前では約 70～80%であった。

Day 7 における発赤抑制率は定常状態でのルパタジンの抗ヒスタミン作用の良い指標となった。初回投与後に比べて、血漿中濃度の上昇に対して、平均発赤抑制率の上昇に大きな遅れは認められなかった。Day 7 の投与 2 時間後の平均発赤抑制率は 87%であり、24 時間後までほぼ一定であった。

ルパタジン及び BCP の平均血漿中濃度がほぼ消失（＜0.05 ng/mL）した最終投与 48 時間後でも平均発赤抑制率は高値（＞70%）であった。最終測定時点（最終投与 96 時間後）で、ルパタジンの平均血漿中濃度は 0 ng/mL、BCP の平均血漿中濃度は 0.16 ng/mL であったが、このときの平均発赤抑制率は約 48%であった。

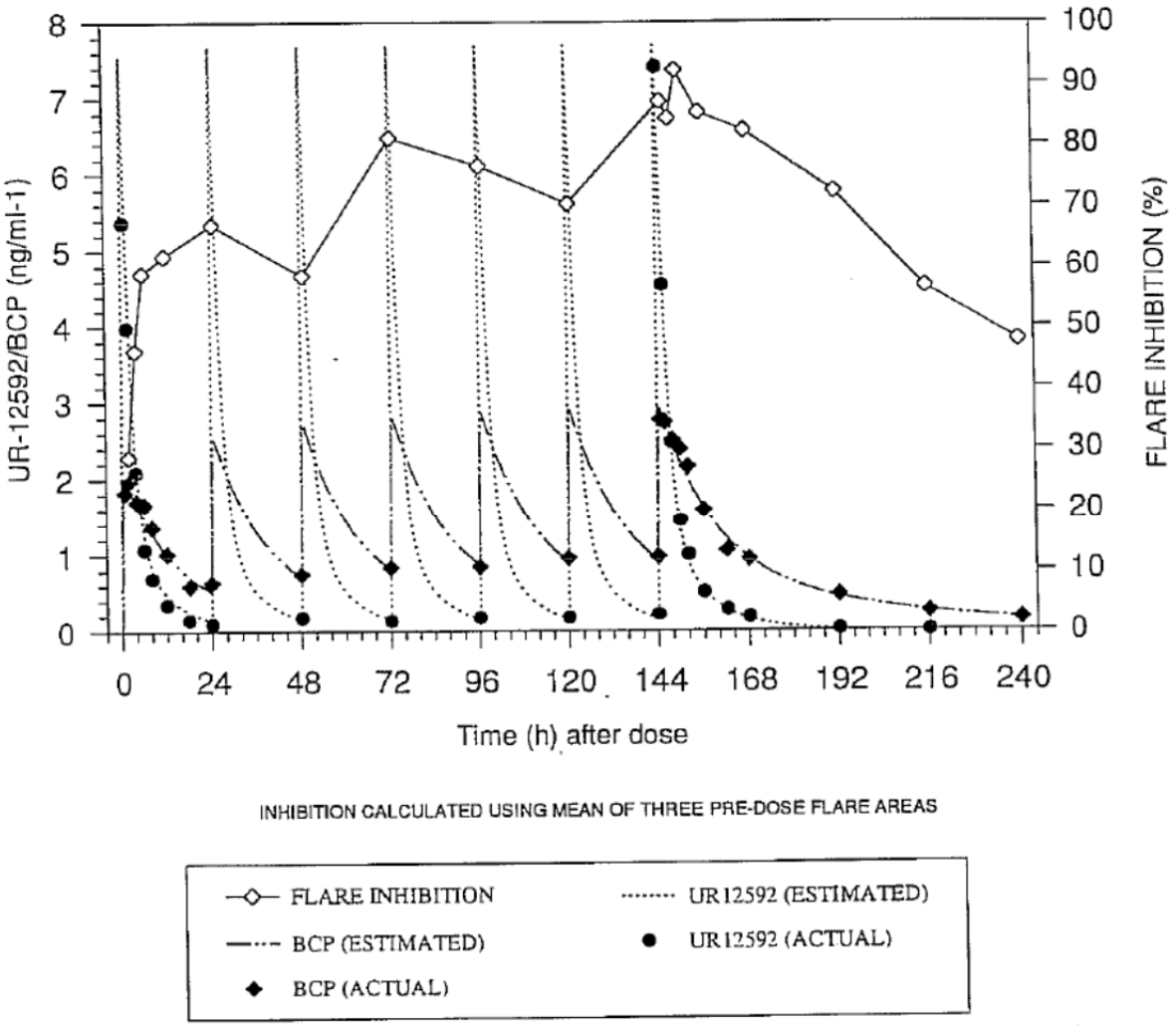


図 2.7.6.14-1 ルパタジン及び BCP の血漿中濃度（平均値）とヒスタミン誘発性発赤抑制率（平均値）（ルパタジンフマル酸塩 20 mg 投与）

[5.3.3.1.3：10.11.1 項 Fig.を引用]

ルパタジンフマル酸塩 40 mg 投与後、平均発赤抑制率の最大値はルパタジン及び BCP の平均血漿中濃度の最高値よりも遅れて認められたが、初回投与 4 時間後で平均発赤抑制率は高い値（＞75%）を示した。Day 1 の平均発赤抑制率は初回投与 23 時間後で 84.8%と最大になった。

Day 3 の投与前（ルパタジン及び BCP の血漿中濃度が定常状態に達する前）の平均発赤抑制率は 90.1%であった。投与期間中から最終投与後 24 時間までは平均発赤抑制率の変動は少なかった（＜5%）。

Day 3～Day 8 の平均発赤抑制率（約 90%）は本試験デザインで観察される最大値であると思われた。

平均発赤抑制率は最終投与後徐々に低下した。最終測定時点（最終投与 96 時間後）で、ルパタジンの平均血漿中濃度は 0 ng/mL、BCP の平均血漿中濃度は 0.23 ng/mL であったが、このときの平均発赤抑制率は 60%を上回った。

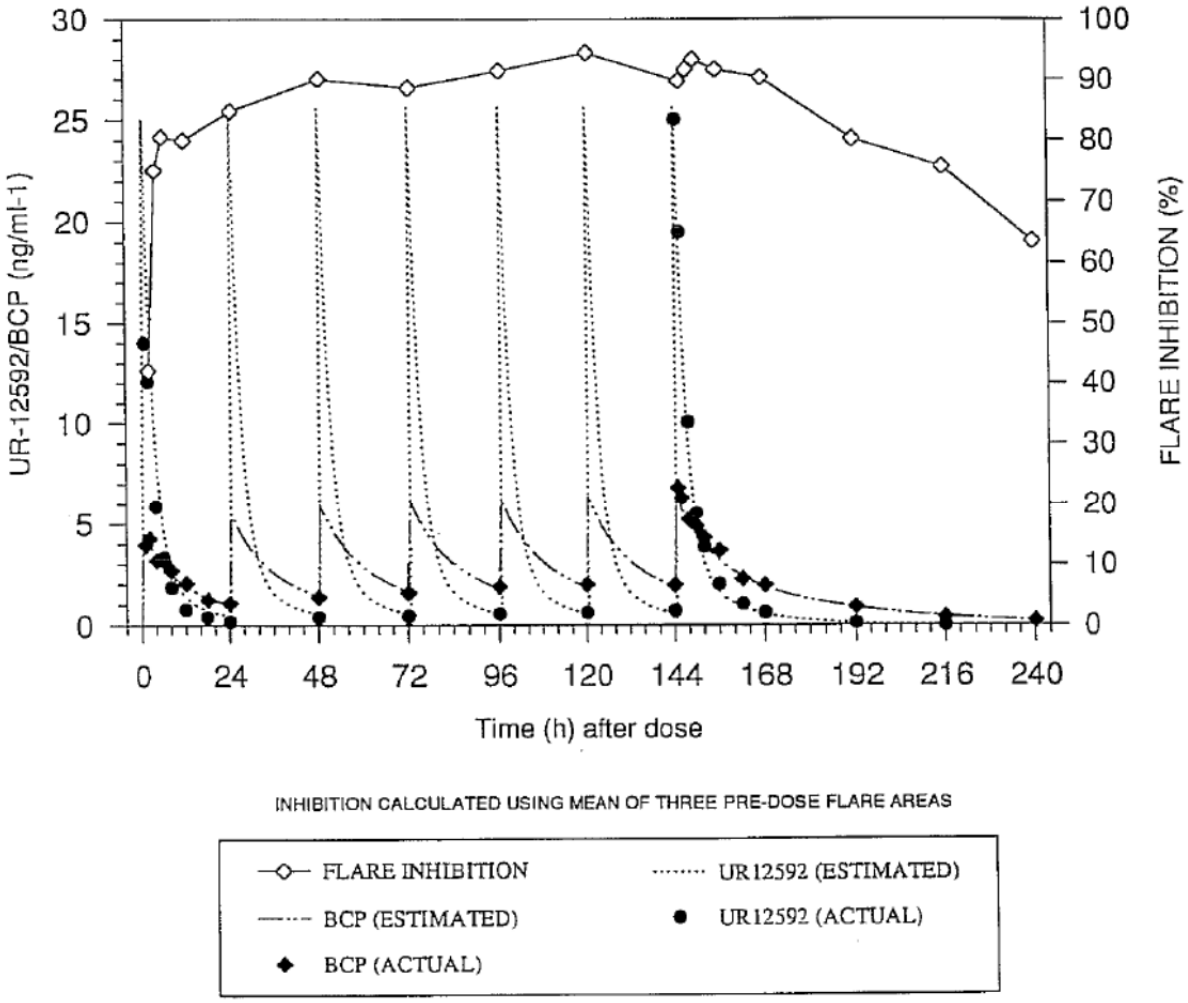


図 2.7.6.14-2　ルパタジン及び BCP の血漿中濃度（平均値）とヒスタミン誘発性発赤抑制率（平均値）（ルパタジンフマル酸塩 40 mg 投与）

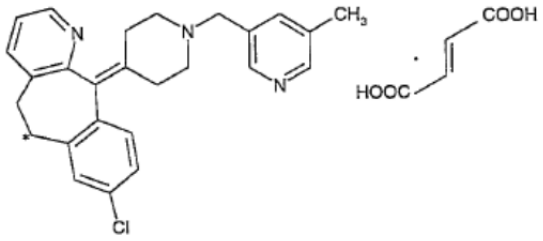
[5.3.3.1.3：10.11.2 項 Fig.を引用]

（3）　結論

- ルパタジンフマル酸塩 20 及び 40 mg の 1 日 1 回、7 日間投与の忍容性は良好であった。重篤又は重度の有害事象は認められなかった。
- ルパタジン及び BCP の血漿中濃度は共に Day 3～5 に定常状態に達した。
- ヒスタミン誘発性発赤抑制率は初回投与後速やかに上昇し、投与期間中高い値で推移した。最終投与後、20 mg 投与では 48 時間後まで、40 mg 投与では 96 時間後まで、高い抑制率（＞60%）が維持された。

2.7.6.15 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（試験番号 URC 023/993407、資料番号 5.3.3.1.4、参考資料）

（1） 試験方法

試験課題名	健康男性被験者に 14C-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
試験番号	URC 023/993407
目的	主要目的 · ^{14}C-ルパタジンをヒトに経口投与したときの吸収、代謝、排泄及び薬物動態パラメーターに関する情報を入手し、ヒトにおけるルパタジンの主要な代謝経路を特定する。 副次目的 · 試験期間中、試験薬剤の他の作用を記録する。
試験デザイン	I 相、単施設、非盲検
被験者数	· 計画時：6 例 · 組入れ時：6 例 · 解析時：6 例（薬物動態）、6 例（安全性）
対象被験者	主要な組入れ基準 年齢 50 歳以上の健康男性で、体重が理想体重の±15%以内であり、臨床的に重要な肝機能、腎機能及び心血管系異常はなく、カルシウム代謝疾患に罹患していない者
治験薬及び投与方法	^{14}C-ルパタジン（以下特段の記載のない限り、ルパタジン遊離塩基を示す）  **^{14}C-Rupatadine fumarate** (* indicates the position of the ^{14}C-radiolabel) · 投与量：ルパタジン 40 mg（ルパタジンフマル酸塩として 51 mg）/29.2 μCi（1.08 MBq） · 剤型：14C-ルパタジン水溶液（50 mL） · 投与経路：経口投与 · ロット番号：URC023-BAJ-COl
試験方法	健康被験者に 14C-ルパタジンを単回経口投与し、投与後 168 時間までの下記時間に血液、尿及び便検体を採取した。 · 血液：投与前、投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、24、36、48、72、96、120、144 及び 168 時間

	· 尿：投与前、投与後 0-2、2-4、4-8、8-12、12-24、24-48、48-72、72-96、96-120、120-144 及び 144-168 時間 · 便：投与後 0-24、24-48、48-72、72-96、96-120、120-144 及び 144-168 時間
投与期間	単回投与
評価項目及び評価方法	· 放射能濃度を LSC により測定した。 · 未変化体及び検出された代謝物の血漿中濃度をバリデートされた LC-MS/MS により測定した。ヒトにおけるルパタジンの主な尿中代謝物を抽出し、質量分析法及び NMR により同定した。 · 血漿中ルパタジン及び代謝物［BCP、BCP-OH 及び UR-12335］濃度から、薬物動態パラメーター（C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、AUC_{0-t}、AUC_{all}）を評価した。 · オンラインの放射能検出器付 HPLC 並びにカラム溶出分画のオフラインの LSC 分析により、代謝物プロファイリングを行った。 · 身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査により安全性パラメーターを評価した。
解析方法	発現した有害事象について、要約統計解析を行った。
試験実施施設	1 施設（イギリス）
試験実施期間	· 実験フェーズの開始日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 · 分析評価の最終日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

（2） 結果

1） 被験者の内訳

6 例の健康男性被験者が組み入れられた。被験者の年齢は 55～68 歳、体重は 57.0～96.6 kg、1 例を除き理想体重の ± 15%以内であった。1 例は理想体重との差が 25%あったが、治験依頼者の判断により組み入れられた。試験開始前に身体所見評価、既往歴調査、臨床検査が実施され、被験者の健康状態は良好であることが確認された。

2） 治験実施計画書からの逸脱

重大な治験実施計画書からの逸脱は認められなかった。

3） 薬物動態

^{14}C-ルパタジンを単回経口投与したときの血漿中の総放射能濃度（平均値）は投与 15 分後に 20 ngEq/mL、1 時間後に 155 ngEq/mL と増加した。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 であった。それ以降は検出限界（14 ngEq/mL）未満であった（図 2.7.6.15-1 参照）。

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）であり、$t_{1/2}$ は 18.4～41.9 h（平均値：24.6 h）であった（表 2.7.6.15-1 参照）。

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（図 2.7.6.15-1 参照）。

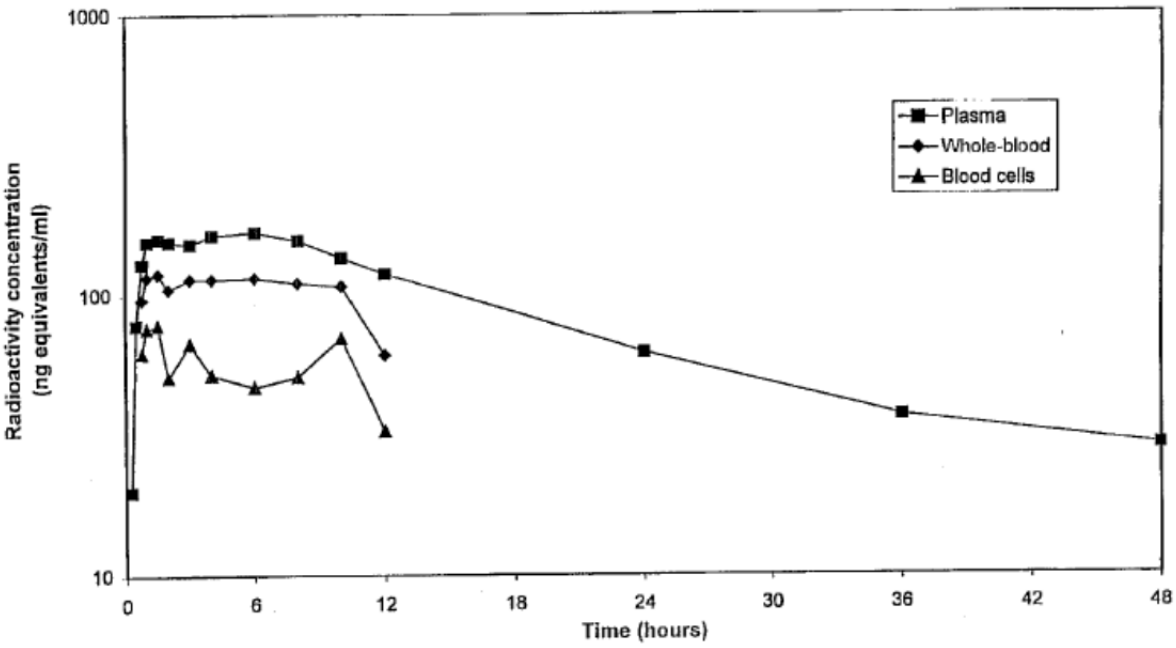


図 2.7.6.15-1　^{14}C-ルパタジン 40 mg を単回経口投与したときの血漿、全血及び血液細胞中の平均放射能濃度

［5.3.3.1.4 Fig. 1 を引用］

表 2.7.6.15-1　^{14}C-ルパタジン 40 mg を単回経口投与したときの血漿中放射能の薬物動態パラメーター

パラメーター	被験者番号						
	1	2	3	4	5	6	平均値 ± 標準偏差
C_{max} （ng Eq/mL）	176	173	180	168	189	249	189 ± 30
t_{max} （hr）	1	6	6	1.5	1.5	2	1.75[b]
AUC_{0-t} （ng Eq･hr/mL）	4354	3139	3739	3386	4537	6848	4334 ± 1345
AUC_{all} （ng Eq･hr/mL）	4570	3367	4027	3674	4705	7100	4574 ± 1339
λ_z （hr^{-1}）	0.0315	0.0377[a]	0.0338[a]	0.0322[a]	0.0165[a]	0.0173 [a]	0.0282[a] ± 0.0090
$t_{1/2}$ （hr）	22.0	18.4[a]	20.5[a]	21.5[a]	41.9[a]	40.0[a]	24.6[ac]

a：データが許容基準を満たしていなかったため、推定値とした。
b：中央値
c：ln2/λz（平均値）で算出した。

［5.3.3.1.4 Table 2 を改変］

未変化体（ルパタジン）の血漿中濃度をバリデートされた LC-MS/MS により測定した。未変化体の血漿中濃度は投与 45 分後に最高値 20.5 ng/mL となり、投与 36 時間後には 0.39 ng/mL となった（図 2.7.6.15-2 参照）。データのバラツキ、半減期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（表 2.7.6.15-2 参照）。

総放射能（t_{max} の中央値：1.75 h）に比べて、未変化体の吸収は速やか（t_{max} の中央値：45 分）であったが、AUC に基づく総放射能に対する未変化体のバイオアベイラビリティはわずか 2.3%であり、ルパタジンが大きな初回通過効果を受けることが示唆された（表 2.7.6.15-2 参照）。

また、ルパタジンの代謝物である BCP、フリー体 BCP-OH 及び総 BCP-OH（フリー体＋*O*-グルクロン酸抱合体：UR-12335）の血漿中濃度についても LC-MS/MS により測定し、薬物動態パラメーターを算出した（表 2.7.6.15-2 参照）。

代謝物 BCP 及び BCP-OH の平均最高血漿中濃度は未変化体に比べてはるかに低かった（それぞれ、投与 1 時間後に 5.36 ng/mL 及び投与 6 時間後に 2.55 ng/mL）。総放射能を除き、代謝物 UR-12335 の血漿中濃度が最も高く、投与 8 時間後に 57.6 ng/mL であった。$AUC_{0\text{-}all}$ に基づくと、この抱合代謝物（$t_{1/2}$ は 31.2 h と推定）は総血漿中放射能の約 1/3 に相当した。BCP 及び BCP-OH の $t_{1/2}$ を適切に決定することはできないが、表に示した推定 $t_{1/2}$ は未変化体より長かった。このことは、これらの代謝物の排泄に関する律速段階は未変化体の代謝速度ではないことを示す。

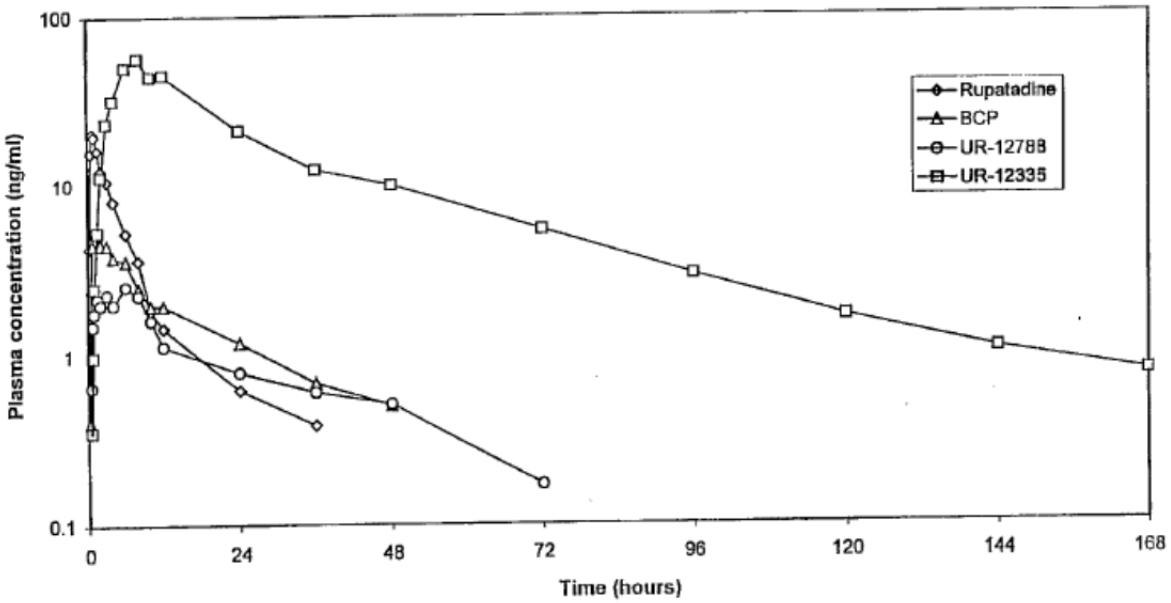


図 2.7.6.15-2　^{14}C-ルパタジン 40 mg を単回経口投与したときのルパタジン及び代謝物の平均血漿中濃度

［5.3.3.1.4 Fig. 2 を引用］

表 2.7.6.15-2　^{14}C-ルパタジン 40 mg を単回経口投与したとき未変化体及び代謝物の薬物動態パラメーター

パラメーター	放射能	ルパタジン	BCP	BCP-OH	UR-12335
C_{max} （ng/mL）	189	23.3	6.71	2.92	66.1
t_{max} （hr）	1.75[a]	0.75[a]	1.5[a]	5[a]	8[a]
AUC_{0-t} （ng･hr/mL）	4334	100.7	81.0	61.2	1553
AUC_{all} （ng･hr/mL）	4574	103.5	85.2	63.9	1553
λz （hr^{-1}）	0.0282[b]	0.0530[b]	0.0333[b]	0.0202[b]	0.0222
$t_{1/2}$ （hr）	24.6[bc]	13.1[bc]	20.8[bc]	34.3[bc]	31.2[c]

a：中央値
b：データが許容基準を満たしていなかったため、推定値とした。
c：ln2/λz（平均値）で算出した。

［5.3.3.1.4 Table 22 を改変］

^{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（表 2.7.6.15-3 参照）。尿中排泄は最初は遅く、最初の 24 時間では約半分、48 時間後に約 3/4 となった。糞便排泄は不規則で、長い傾向にあり、大部分は投与後約 120 時間で終了した（図 2.7.6.15-3 参照）。投与後 7 日目（最終サンプル採取日）の総排泄率は 2%以下であり、このことは、総排泄率は投与量の 96%であったが、わずかな排泄が最終時点でも継続していたことを示した。

これらの結果は、^{14}C-ルパタジン 40 mg を単回経口投与したとき、約 35%が吸収されることを示した。しかし、ラット及びイヌで認められている胆汁排泄があれば、吸収は尿中排泄データで示される値より多い可能性もある。放射能は投与後 168 時間までにはほぼ完全に排泄された。

表 2.7.6.15-3　^{14}C-ルパタジン 40 mg を単回経口投与したときの放射能の尿中及び便中排泄率

時間	尿中（平均% dose）	便中（平均% dose）	計（平均% dose）
0-24 h	19.96	7.90	27.86
24-48 h	7.49	21.12	28.61
0-168 h	34.64	60.92	95.56

［5.3.3.1.4 Synopsis Table を改変］

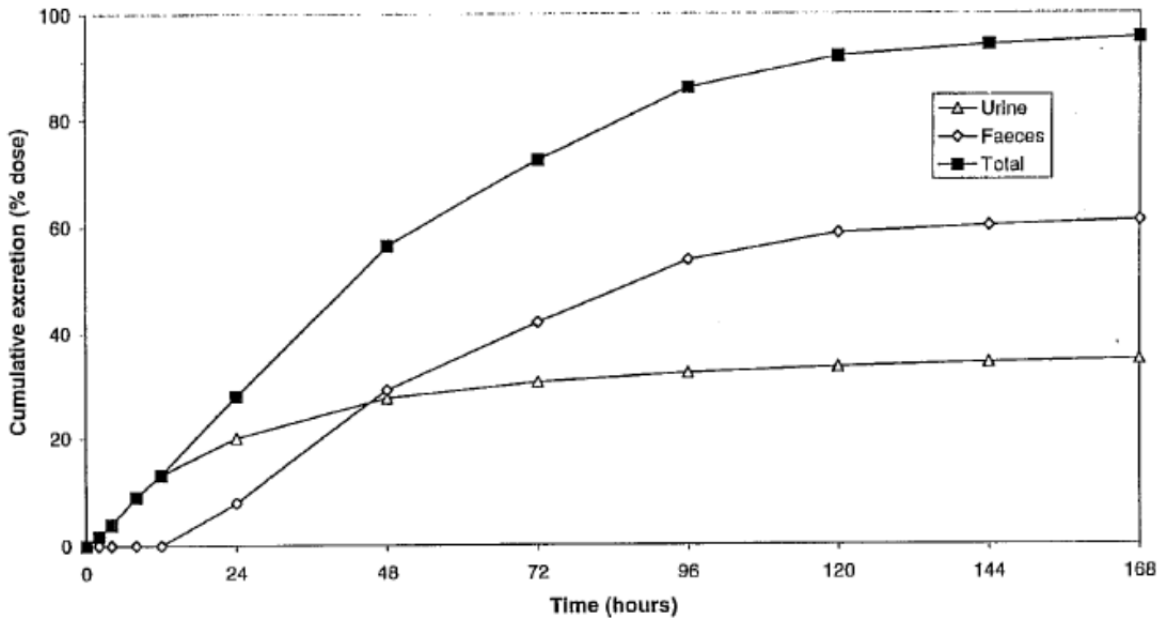
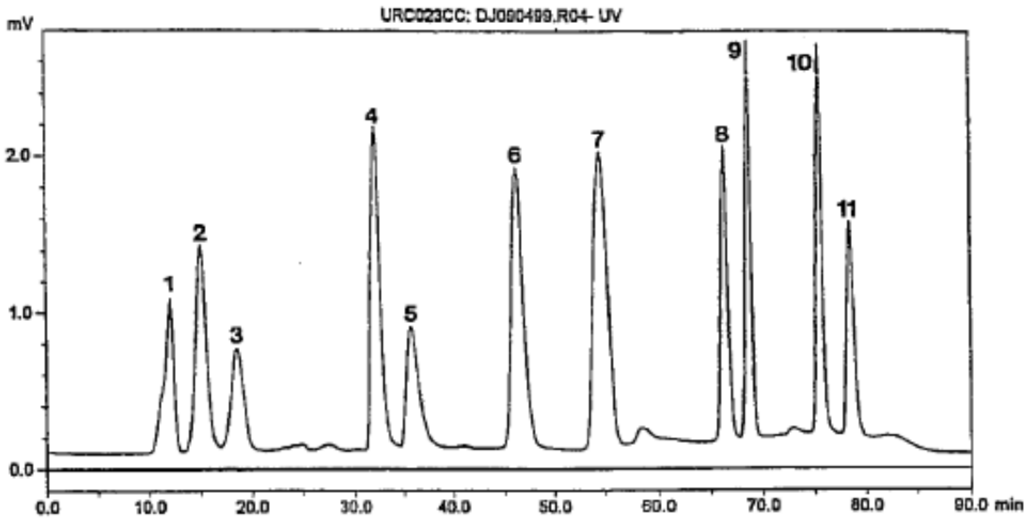


図 2.7.6.15-3　14C-ルパタジン 40 mg を単回経口投与したときの放射能の尿中及び便中排泄率

[5.3.3.1.4 Fig. 4 を引用]

尿中、糞便中、血漿中の放射能成分のプロファイルを HPLC で分析した（図 2.7.6.15-4 参照）。その結果、ルパタジンは速やかかつ広範囲に代謝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。

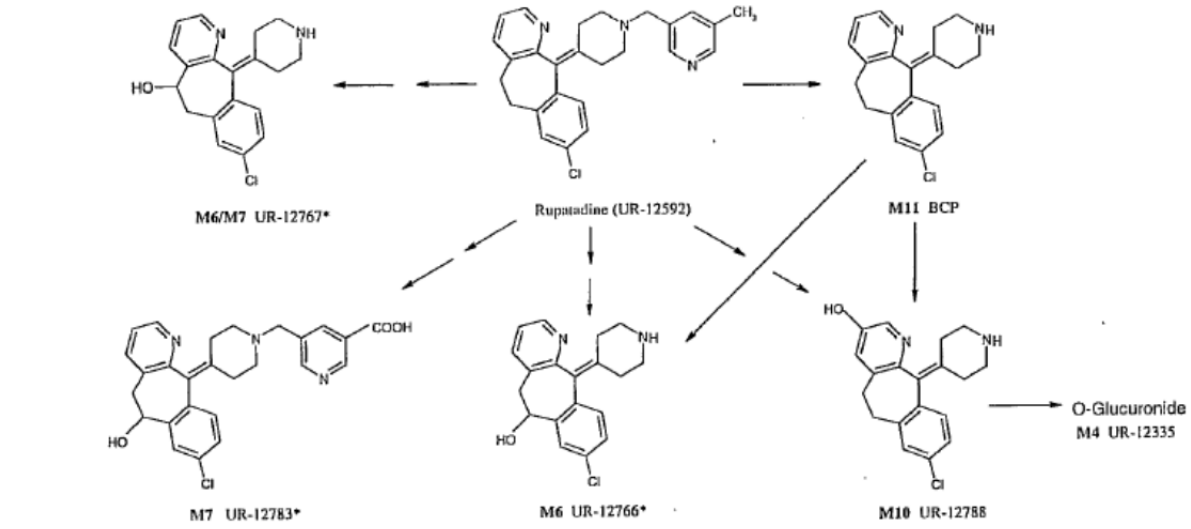
質量分析法及び NMR により同定したルパタジンの主尿中代謝物は、BCP-OH、UR-12335（BCP-OH の *O*-グルクロン酸抱合体）、UR-12766、UR-12767 及び UR-12783（便中で最も多い成分）であった。したがって、ヒトでの第 1 段階の代謝におけるルパタジンの主要な代謝経路は、ピペリジンの窒素の N-脱アルキル化、3 環構造の 3-、5-、6-位の水酸化及びピペリジンのメチル基のカルボン酸への酸化が関与していた。3-位が水酸化された代謝物 BCP-OH の場合、第 1 段階の酸化に続いて *O*-グルクロン酸抱合された後、腎排泄された（図 2.7.6.15-5 参照）。



Peak 1 = UR-12335
Peak 2 = UR-12789
Peak 3 = UR-12766
Peak 4 = UR-12788
Peak 5 = BCP
Peak 6 = UR-12799
Peak 7 = UR-12605
Peak 8 = UR-12680
Peak 9 = UR-12607
Peak 10 = UR-12330
Peak 11 = UR-12592 (Rupatadine)

図 2.7.6.15-4 ルパタジンの代謝物プロファイリングに用いた条件での混合標準溶液の HPLC クロマトグラム（UV による検出）

[5.3.3.1.4 Fig. 5 を引用]



*M6 was a co-eluting mixture of isomeric forms of UR-12766 and UR-12767, while M7 was a co-eluting mixture of UR-12767 and UR-12783

図 2.7.6.15-5 ヒトにおけるルパタジンの予測代謝経路

[5.3.3.1.4 Fig. 14 を引用]

4） 安全性

^{14}C-ルパタジン 40 mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であった。検討した生化学検査、血液学検査、生理学パラメーターにおいて特記すべき変化や傾向は観察されなかった。

試験中に 6 例中 4 例に 9 件の有害事象が認められたが、重篤な有害事象及び重度の有害事象はなかった。報告された有害事象のうち 6 件は投与との時間的関連がないことから、治験薬とは「関連なし」と判断されたが、3 件（悪心、嘔吐、嗜眠）は治験薬と「おそらく関連あり」と判断された（表 2.7.6.15-4 参照）。

表 2.7.6.15-4 有害事象一覧

被験者番号	有害事象	重症度	治験薬との因果関係
02	悪心	軽度	おそらく関連あり
	嘔吐	中等度	おそらく関連あり
04	頭痛	軽度	関連なし
	腹痛	軽度	関連なし
	カニューレ挿入部位炎症	軽度	関連なし
	背部痛	中等度	関連なし
05	頭痛	軽度	関連なし
06	嗜眠	軽度	おそらく関連あり
	頭痛	軽度	関連なし

［5.3.3.1.4 ADDENDUM A Table 10 を改変］

（3） 結論

^{14}C-ルパタジン 40 mg を 6 例の健康男性被験者に単回経口投与した。

- 排泄データから投与量の少なくとも 1/3 は消化管から吸収されたことが示された。ルパタジンはその多くが初回通過効果を受け、未変化体として排泄されたのは 1%未満であった。ルパタジンの主な代謝経路は、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）とピペリジンの窒素の N-脱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。
- ルパタジンの忍容性は良好であり、試験期間中に重篤な有害事象及び重度の有害事象の報告はなかった。

2.7.6.16 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、資料番号 5.3.3.3.1、参考資料）

（1） 試験方法

試験課題名	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
目的	主要目的 · 健康高齢被験者にルパタジン 10 mg を経口投与したときの Day 1 と Day 7（反復投与）の薬物動態プロファイルを健康若年被験者と比較する。 副次目的 · 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安全性及び忍容性を評価する。 · 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力学プロファイルをスタンフォード眠気尺度を用いて評価する。
試験デザイン	I 相、単施設、非盲検
被験者数	計画時：24 例 組入れ時：25 例 解析時：25 例（安全性）、24 例（薬物動態）、24 例（薬力学）
対象被験者	主要な組入れ基準 · 年齢 65～82 歳の健康高齢被験者 · 年齢 18～35 歳の健康若年被験者
治験薬及び投与方法	ルパタジン（以下特段の記載のない限り、ルパタジン遊離塩基を示す） 剤型：10 mg 錠（フマル酸塩として 12.8 mg） 投与経路：経口投与 投与方法：10 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回、空腹時投与 ロット番号：M02
試験方法	試験計画を表 2.7.6.16-1 に示す。 健康高齢被験者及び健康若年被験者にルパタジン 10 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回、7 日間経口投与し、最終投与後 144 時間まで薬物動態及び薬力学を評価した。投与後の採血時期と薬力学評価時期はほぼ同様であった。
投与期間	7 日間
評価項目及び評価方法	ルパタジン及び代謝物（BCP 及び BCP-OH）の血漿中濃度から、薬物動態パラメーターを算出した（Day 1 の C_{max}、t_{max}、AUC_{0-24}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$、Vd/F 及び CL/F、Day 7 の $C_{min\ ss}$、$C_{max\ ss}$、t_{max}、AUC_{0-24}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$、CL_{ss}/F 並びに R_A、R_S 及び R_F）

	有害事象、身体所見、バイタルサイン、心電図及び臨床検査の測定及び検討により、忍容性を評価した。 スタンフォード眠気尺度（1：「やる気があり、活発で、頭がさえていて、眠くない感じ」～8：「眠っている」）を用いて薬力学を評価した。
解析方法	忍容性：各群において、個々の値及び記述統計量の検討により評価した。 薬物動態：ノンパラメトリック検定及び ANOVA により評価した。 薬力学：記述統計、ノンパラメトリック検定及び ANOVA により評価した。
試験実施施設	1 施設（フランス）
試験実施期間	臨床試験期間 最初の組入れ日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の完了日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

表 2.7.6.16-1 試験計画

	Screening																																P.S.V
Day	-14 to -1	0 (Baseline day)							1									2	3	4	5	6		7								8	9	10	11	12	13	
Time	Morning	-24	-23	-22	-20	-18	-16	-12	-1	0	1	2	4	6	8	12	18	0	0	0	0	0	12	-1	0	1	2	4	6	8	12	18	24	48	72	96	120	144	Morning
Study treatment										X								X	X	X	X	X			X													
Informed consent	X																																					
Admission criteria	X																																					
Adverse events										←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
Physical examination	X								X									X						X								X						X
Vital signs	X								X		X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X		X		X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X
ECG	X								X		X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X		X		X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X
Stanford's scale		X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X		X		X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	
Drug screen	X																																					
Serology	X																																					
Pregnancy test	X	X																																				X
Laboratory	X								X															X														X
Blood samples for PK									X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Hospitalization		←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→							←	—	—	—	—	—	—	—	→							
Visit	X																		X	X	X	X													X	X	X	X	X	X

P.S.V: Post Study Visit

Sample size: 24 (six males and six females)

Drug screen: Cannabis, Benzodiazepine, Opiates

［5.3.3.3.1 Fig. 1 を引用］

（2） 結果

1） 被験者の内訳

25 例の健康被験者（高齢被験者 13 例、若年被験者 12 例）が本試験に組み入れられた。

当初、高齢被験者は 12 例であったが、1 例（被験者番号 17）が有害事象のため試験を中止した。当該被験者は有害事象回復後、併用治療薬の半減期の 6 倍以上の期間経過後に被験者 117 として再度組み入れられたため、高齢被験者は合計 13 例となった。

試験完了例は 24 例であった。

2） 被験者背景

高齢被験者 12 例（男性女性各 6 例）及び若年被験者 12 例（男性女性各 6 例）の被験者背景をそれぞれ表 2.7.6.16-2 に示す。

年齢は高齢被験者群（平均値 ± 標準偏差、以下同じ）が 67.2 ± 2.2 歳、若年被験者群が 24.9 ± 5.0 歳、体重 は高齢被験者群が 65.3 ± 10.3 kg、若年被験者群が 61.9 ± 11.1 kg、身長は高齢被験者群が 165.4 ± 8.1 cm、若年被験者群が 170.3 ± 9.1 cm であった。

表 2.7.6.16-2　被験者背景

	年齢	体重（kg）	身長（cm）	アルコール消費量（g/day）	タバコ消費量（cig./day）	コーヒー又は紅茶消費量（cups/day）
高齢被験者群						
例数	12	12	12	12	12	12
平均値	67.2	65.3	165.4	3.9	0.4	1.5
標準偏差	2.2	10.3	8.1	7.1	1.2	1.5
標準誤差	0.6	3.0	2.3	2.1	0.3	0.4
最小値	64.0	53.0	153.0	0.0	0.0	0.0
最大値	72.0	84.0	177.0	17.0	4.0	4.0
若年被験者群						
例数	12	12	12	12	12	12
平均値	24.9	61.9	170.3	0.0	1.7	1.2
標準偏差	5.0	11.1	9.1	0.0	3.5	1.3
標準誤差	1.5	3.2	2.6	0.0	1.0	0.4
最小値	18.0	49.0	156.0	0.0	0.0	0.0
最大値	35.0	80.0	180.0	0.0	10.0	4.0

［5.3.3.3.1 Table 14、Table 15 を改変］

3） 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの重大な逸脱は認められなかった。

4） 薬物動態

ルパタジン 10 mg を 7 日間反復経口投与したときの、ルパタジン、代謝物である BCP 及び BCP-OH の血漿中薬物動態パラメーターを表 2.7.6.16-3、表 2.7.6.16-4 及び表 2.7.6.16-5 に示す。

ルパタジン 7 日間投与後、高齢被験者群では若年被験者群に比べてルパタジン血漿中濃度の AUC、$C_{max\ ss}$ は有意に高く、CLss/F は有意に低かった。$t_{1/2}$、R_S、R_A は両群間に有意差はなかった。

高齢被験者群では若年被験者群に比べてルパタジンの血漿中濃度が高かったが、代謝物の BCP 及び BCP-OH ではこのような増加は認められなかった。

高齢被験者群（Group 1）及び若年被験者群（Group 2）におけるルパタジン、代謝物である BCP 及び BCP-OH の血漿中薬物濃度推移を図 2.7.6.16-1、図 2.7.6.16-2 及び図 2.7.6.16-3 に示す。

表 2.7.6.16-3　ルパタジンの血漿中薬物動態パラメーター

	高齢被験者群 n = 12 平均値 ± 標準偏差	若年被験者群 n = 12 平均値 ± 標準偏差	Mann Whitney 検定 [a]	ANOVA[a]
DAY 1				
C_{max} （ng/mL）	2.52 ± 0.99	1.54 ± 0.72	S （p = 0.0153）	S （p = 0.0184）
t_{max} （h） 中央値（範囲）	1.00（1.00 - 1.00）	1.00（1.00 - 2.00）	—	—
AUC_{0-24} （ng·h/mL）	9.75 ± 3.08	6.43 ± 3.58	S （p = 0.0209）	S （p = 0.0172）
$AUC_{0-\infty}$ （ng·h/mL）	（n = 11） 10.72 ± 3.49	（n = 9） 8.11 ± 3.62	NS	NS
$t_{1/2}$ （h）	（n = 11） 6.24 ± 3.32	 4.04 ± 1.57	NS	NS
Vd/F （L）	（n = 11） 8804.96 ± 4019.79	（n = 9） 7898.53 ± 2362.93	NS	NS
CL/F （L/h）	（n = 11） 1079.61 ± 534.10	（n = 9） 1458.75 ± 617.71	NS	NS
DAY 7				
$C_{min\ ss}$ （ng/mL）	 0.18 ± 0.09	 BLQ[b]	—	—
$C_{max\ ss}$ （ng/mL）	 3.24 ± 1.03	 1.99 ± 1.17	S （p = 0.0067）	S （p = 0.0049）
t_{max} （h） 中央値（範囲）	1.00（1.00 - 2.00）	1.00（1.00 - 1.00）	—	—
AUC_{0-24} （ng·h/mL）	 14.24 ± 5.56	 8.37 ± 4.82	S （p = 0.0102）	S （p = 0.0044）
AUC_{0-t} （ng·h/mL）	15.52 ± 8.96	8.12 ± 4.99	S （p = 0.0120）	S （p = 0.0053）
$AUC_{0-\infty}$ （ng·h/mL）	（n = 11） 17.84 ± 10.17	（n = 11） 9.67 ± 5.50	S （p = 0.0197）	S （p = 0.0094）
$t_{1/2}$ （h）	（n = 11） 8.71 ± 6.23	 5.85 ± 1.89	NS	NS
CLss/F （L/h）	798.18 ± 284.66	1556.24 ± 754.59	S （p = 0.0102）	S （p = 0.0036）
R_A	1.51 ± 0.46	1.38 ± 0.49	NS	NS
R_S	1.34 ± 0.38	1.23 ± 0.40	NS	NS
R_F	0.94 ± 0.02	—	—	—

S：平均値に有意差が認められた（$p < 0.05$）
NS：平均値に有意差はなかった（$p > 0.05$）
a：パラメトリック（ANOVA）及びノンパラメトリック検定（Mann-Whitney 検定）の結果に相違がある場合は、ノンパラメトリック検定の結果を採用した。
b：若年被験者の $C_{min\ ss}$ は 12 例中 7 例（50%超）が BLQ であったため、若年被験者に反復投与したときの $C_{min\ ss}$ の平均値は BLQ になったと考えられた。

［5.3.3.3.1 Table 8、Table 22、Table 23、Table 24、Table 25 を改変］

表 2.7.6.16-4　BCP の血漿中薬物動態パラメーター

	高齢被験者群 n = 12 平均値 ± 標準偏差	若年被験者群 n = 12 平均値 ± 標準偏差	Mann Whitney 検定 [a]	ANOVA[a]
DAY 1				
C_{max} （ng/mL）	1.51 ± 0.34	1.43 ± 0.47	NS	NS
t_{max} （h） 中央値（範囲）	2.00（1.00 - 6.00）	2.00（1.00 - 6.00）	－	－
AUC_{0-24} （ng·h/mL）	16.47 ± 3.67	15.86 ± 6.11	NS	NS
DAY 7				
$C_{min\ ss}$ （ng/mL）	0.66 ± 0.39	0.50 ± 0.26	NS	NS
$C_{max\ ss}$ （ng/mL）	2.34 ± 1.01	1.91 ± 0.85	NS	NS
t_{max} （h） 中央値（範囲）	2.00（1.00 - 6.00）	3.00（1.00 - 8.00）	－	－
AUC_{0-24} （ng·h/mL）	30.66 ± 18.07	24.66 ± 11.07	NS	NS
AUC_{0-t} （ng·h/mL）	54.60 ± 40.20	36.11 ± 20.81	NS	NS
$AUC_{0-\infty}$ （ng·h/mL）	（n = 9） 68.41 ± 46.73	（n = 11） 42.44 ± 20.88	NS	NS
$t_{1/2}$ （h）	33.28 ± 12.58	21.56 ± 3.48	S （p = 0.0003）	S （p = 0.0051）
R_A	1.77 ± 0.59	1.56 ± 0.26	NS	NS
R_F	0.72 ± 0.09	0.73 ± 0.07	NS	NS

S：平均値に有意差が認められた（p＜0.05）
NS：平均値に有意差はなかった（p＞0.05）
a：パラメトリック（ANOVA）及びノンパラメトリック検定（Mann-Whitney 検定）の結果に相違がある場合は、ノンパラメトリック検定の結果を採用した。

［5.3.3.3.1 Table 9、Table 26、Table 27、Table 28、Table 29 を改変］

表 2.7.6.16-5　BCP-OH の血漿中薬物動態パラメーター

	高齢被験者群 n = 12 平均値 ± 標準偏差	若年被験者群 n = 12 平均値 ± 標準偏差	Mann Whitney 検定 [a]	ANOVA[a]
DAY 1				
C_{max} （ng/mL）	0.90 ± 0.29	0.77 ± 0.20	NS	NS
t_{max} （h） 中央値（範囲）	6.00（2.00 - 8.00）	6.00（2.00 - 8.00）	－	－
AUC_{0-24} （ng·h/mL）	12.50 ± 4.10	11.21 ± 3.50	NS	NS
DAY 7				
$C_{min\ ss}$ （ng/mL）	0.62 ± 0.22	0.53 ± 0.29	NS	NS
$C_{max\ ss}$ （μg/mL）	1.44 ± 0.47	1.28 ± 0.46	NS	NS
t_{max} （h） 中央値（範囲）	6.00（2.00 - 8.00）	6.00（2.00 - 12.00）	－	－
AUC_{0-24} （ng·h/mL）	24.17 ± 7.62	21.63 ± 9.04	NS	NS
AUC_{0-t} （ng·h/mL）	54.50 ± 20.80	44.57 ± 25.31	NS	NS
$AUC_{0-\infty}$ （ng·h/mL）	（n = 11） 64.69 ± 22.58	（n = 11） 53.35 ± 26.72	NS	NS
$t_{1/2}$ （h）	41.34 ± 8.11	35.30 ± 5.65	NS	S （p = 0.0458）
R_A	1.97 ± 0.46	1.89 ± 0.29	NS	NS
R_F	0.56 ± 0.12	0.61 ± 0.08	NS	NS

S：平均値に有意差が認められた（p＜0.05）
NS：平均値に有意差はなかった（p＞0.05）
a：パラメトリック（ANOVA）及びノンパラメトリック検定（Mann-Whitney 検定）の結果に相違がある場合は、ノンパラメトリック検定の結果を採用した。

［5.3.3.3.1 Table 10、Table 30、Table 31、Table 32、Table 33 を改変］

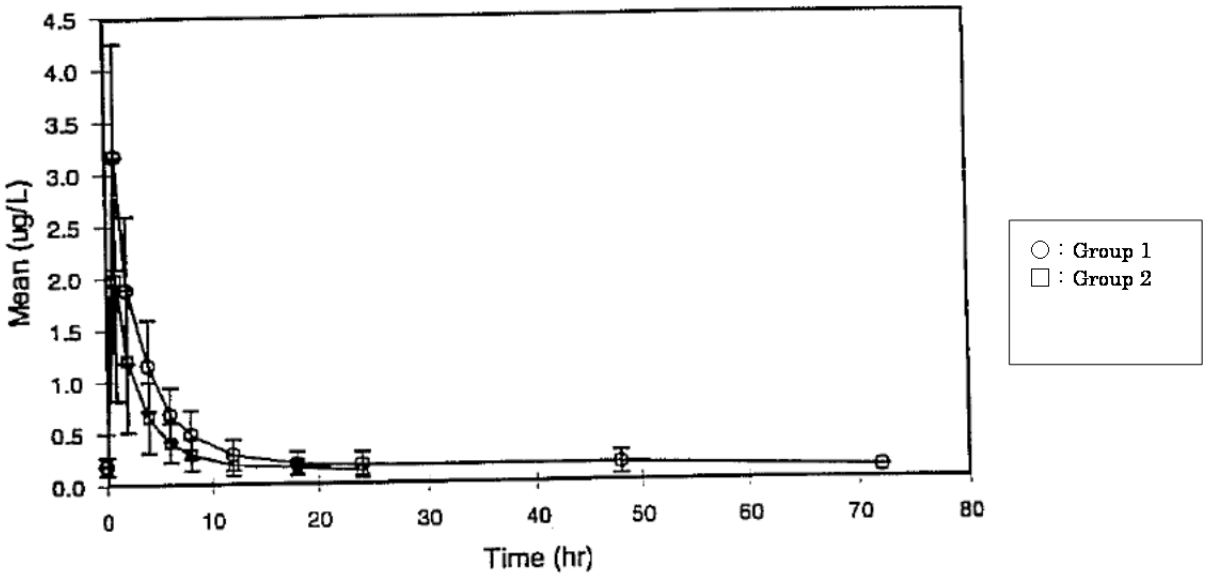


図 2.7.6.16-1 ルパタジン 10 mg 反復経口投与後のルパタジンの血漿中濃度推移
（平均値 ± 標準偏差）

[5.3.3.3.1 Fig. 162 を改変]

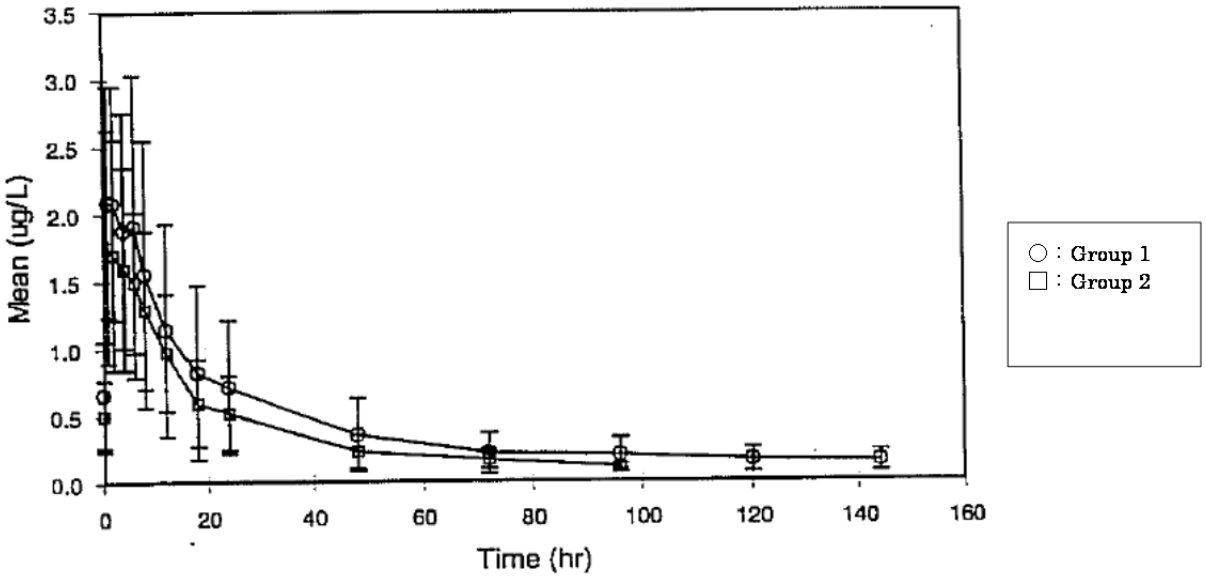


図 2.7.6.16-2 ルパタジン 10 mg 反復経口投与後の BCP の血漿中濃度推移
（平均値 ± 標準偏差）

[5.3.3.3.1 Fig. 163 を改変]

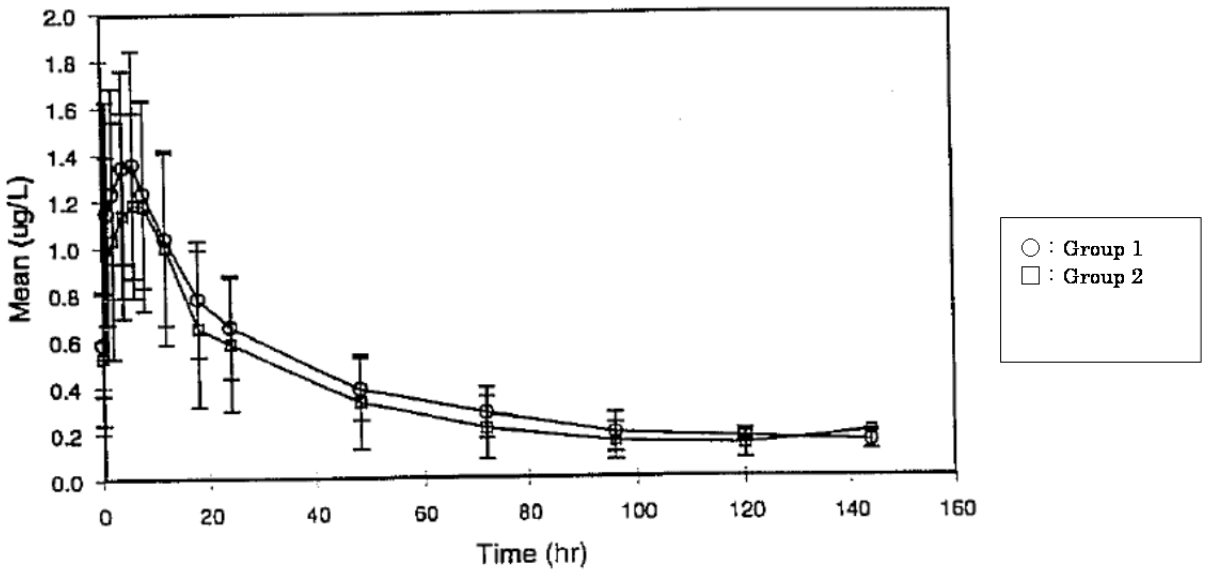


図 2.7.6.16-3　ルパタジン 10 mg 反復経口投与後の BCP-OH の血漿中濃度推移
（平均値 ± 標準偏差）

［5.3.3.3.1 Fig. 164 を改変］

5）　薬力学

高齢被験者における 24 時間のスタンフォード眠気尺度-時間曲線下面積（平均値 ± 標準偏差、以下同じ）は、ベースラインが 45.25 ± 15.62（範囲：24.00～79.00）、単回投与後が 52.08 ± 25.37（範囲：31.00～120.00）、反復投与後が 62.58 ± 22.68（範囲：26.00～101.50）であった。

若年被験者における 24 時間のスタンフォード眠気尺度-時間曲線下面積（平均値 ± 標準偏差、以下同じ）は、ベースラインが 55.50 ± 21.00（範囲：24.00～89.50）、単回投与後が 73.46 ± 33.76（範囲：30.50～138.00）、反復投与後が 54.71 ± 11.29（範囲：38.00～74.00）であった。

高齢被験者及び若年被験者において、ルパタジンの単回投与及び反復投与により傾眠に有意な影響は認められなかった。しかし、高齢被験者において 7 日間投与後傾眠が増加する傾向が認められた。

6）　安全性

試験中に発現した有害事象を表 2.7.6.16-6 に示す。

高齢被験者群では 13 例中 5 例に 5 件、若年被験者群では 12 例中 3 例に 3 件の有害事象が報告された。重篤な有害事象はなかった。重症度は、高齢被験者の関節炎及び頭痛が重度であった。治験薬との因果関係は低血圧の 1 例（若年被験者群）を除き、「おそらく関連なし」と判断された。もっとも多く報告された有害事象は頭痛であった（高齢被験者群 2 例、若年被験者群 1 例）。1 例（被験者番号 17：高齢被験者群）が有害事象（膀胱炎）の治療薬を投与されたため、治験中止となった。

試験中に、バイタルサイン及び心電図検査においてベースラインからの軽微な変化が認められた被験者がいたが、治験責任医師等により臨床的に重要な事象ではないと判断された。QTc が 500 msec を超えた被験者はいなかった。

他の安全性評価パラメーターは正常であり、治験責任医師等によりベースラインからの変化はないと判断された。

表 2.7.6.16-6　有害事象

被験者番号	有害事象	重症度	因果関係
高齢被験者			
10	関節炎	重度	おそらく関連なし
14	頭痛	中等度	おそらく関連なし
17	膀胱炎	軽度	おそらく関連なし
18	背部痛	軽度	おそらく関連なし
21	頭痛	重度	おそらく関連なし
若年被験者			
1	低血圧	中等度	関連あるかもしれない
3	卵巣障害	中等度	おそらく関連なし
13	頭痛	中等度	おそらく関連なし

［5.3.3.3.1 Table 13 を改変］

（3）　結論

- 健康高齢被験者 12 例及び健康若年被験者 12 例で算出した初回投与後のルパタジンの薬物動態パラメーターにおいて、C_{max} 及び AUC_{0-24} に有意差が認められた。$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$、Vd/F 及び CL/F には両被験者群間に有意差はなかった。
- 7 日間投与後のルパタジンの薬物動態パラメーターにおいて、$C_{max\ ss}$、AUC 及び CLss/F に有意差が認められた。
- ルパタジン代謝物（BCP 及び BCP-OH）の薬物動態パラメーターには、BCP の $t_{1/2}$ を除き、両被験者群間に有意差はなかった。
- 両被験者群においてルパタジンの傾眠及び安全性プロファイルに関する忍容性は良好であった。
- ルパタジン及び代謝物を総合的に判断し、両被験者群で認められた違いは臨床的に重要なものではないことから、高齢患者において 10 mg の用量を調整する必要性はないと考えられた。

2.7.6.17 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、資料番号 5.3.3.4.1、参考資料）

（1） 試験方法

試験課題名	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
目的	主要目的 ・ 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比較検討する。 副次目的 ・ ルパタジン 20 mg を単回経口投与したときの薬物動態の性別による比較を行い、忍容性を検討する。
試験デザイン	I 相、単施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー
被験者数	計画時：24 例 組入れ時：25 例 解析時：25 例（安全性）、24 例（薬物動態）
対象被験者	主要な組入れ基準 年齢が18～40歳、体重が女性50～70 kg、男性60～90 kgであり、理想体重の±15%以内で、スクリーニング時の検査が正常な健康な男女
治験薬及び投与方法	ルパタジン（以下特段の記載のない限り、ルパタジン遊離塩基を示す） 剤型：10 mg 錠（フマル酸塩として 12.8 mg） 投与経路：経口投与 A 群：空腹時にルパタジン 10 mg 錠を 2 錠、1 回服薬 B 群：非空腹時にルパタジン 10 mg 錠を 2 錠、朝食後に 1 回服薬
試験方法	試験計画を表 2.7.6.17-1 に示す。 健康な男女 24 例を、A 群又は B 群にそれぞれ 12 例ずつ割り付け 1 期を実施し、その後もう一方の群で 2 期を実施した。 B 群では、治験薬投与の 30 分前に高脂肪標準食［熱量：3014 kJ、脂質：37.3 g（トータルカロリー%：47%）、炭水化物：66.7 g（同 37%）、タンパク質：29.4 g（同 16%）］を摂取した。 各期において、被験者は治験薬投与の 1 時間前から 12 時間後までの 13 時間、治験実施医療機関に入院し（Day 1）、治験薬投与直後から 12 時間後までの計 12 回、薬物動態を評価するため採血を行った。また、治験薬投与 24 時間後（Day 2）、48 時間後（Day 3）、72 時間後（Day 4）、96 時間後（Day 5）にも採血を行った。
投与期間	被験者は、各期の Day 1 で空腹時又は非空腹時に、ルパタジン 10 mg 錠 2 錠を 1 回服薬した。

評価項目及び評価方法	各評価項目の評価スケジュールを表 2.7.6.17-1 に示す。 薬物動態： 血漿中ルパタジン及び主要活性代謝物（BCP 及び BCP-OH）に関する、以下のパラメーターを算出した。 C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ 安全性： 有害事象、身体所見、心電図検査及び臨床検査（血液学検査、生化学検査、尿検査、薬物検査、血清学的検査）の結果に基づき、安全性を評価した。
解析方法	薬物動態： C_{max}（対数変換値）、AUC（対数変換値）、$t_{1/2}$ について ANOVA（$p>0.05$）を行い、90%信頼区間は 2 つの片側 t 検定により求めた。t_{max} はフリードマンのノンパラメトリック検定を用いて検定した。薬物濃度及びその他のパラメーターについては要約統計量を算出した。 安全性： 各項目の測定値及び要約統計量に基づき、安全性を評価した。
試験実施施設	1 施設（フランス）
試験実施期間	最初の被験者の組入れ日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の被験者の組入れ日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

表 2.7.6.17-1 試験計画

		Period 1 to 2																
	SCR	Day 1												Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	P.S.V
Hours after study treatment	-14 to 0	0	0.25	0.50	0.75	1	1.5	2	3	4	6	8	12	24	48	72	96	-
Treatment A and B		X																
Informed consent	X																	
Admission criteria	X																	
Adverse events	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
Physical examination	X	X															X	X
HR & BP	X	X															X	X
ECG	X	X															X	X
Drug screen	X																	
Serology	X																	
Routine laboratory	X																	X
Blood sample for PK		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Hospitalization		←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→					
Visit														X	X	X	X	X

Treatment A : 20 mg RUPATADINE given as two 10 mg tablets under fasting conditions
Treatment B : 20 mg RUPATADINE given as two 10 mg tablets plus a standardized breakfast
P.S.V : Post Study Visit
BP : Blood Pressure
HR : Heart Rate

［5.3.3.4.1：16.1.1 項 Appendix 1 を引用］

（2） 結果

1） 被験者の内訳

健康な男女 25 例を本試験に組み入れた。組入れに際し、被験者は身体所見及び既往歴より健康であることが確認された。

1 例の被験者が 1 期の治験薬投与 72 時間後に同意を撤回し、試験を完了した 24 例の被験者が薬物動態解析対象集団に含まれた。

本試験では、重大な逸脱は認められなかった。

2） 人口統計学的及び他のベースライン時の特性

本試験には 18 歳から 38 歳の男性 12 例及び女性 13 例が組み入れられ、それぞれの年齢（平均値、以下同じ）は男性 25.4 歳、女性 26.7 歳であった。男女それぞれの体重は 71.2 kg 及び 58.8 kg、身長は 179.2 cm 及び 166.3 cm であった。

3） 薬物動態の結果

① ルパタジン

ルパタジンの血漿中濃度推移を図 2.7.6.17-1 に、空腹時（Treatment A）又は非空腹時（Treatment B）の薬物動態パラメーター及び解析結果を表 2.7.6.17-2 に示す。

ルパタジンの t_{max}（平均値 ± 標準偏差）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}（平均値 ± 標準偏差）は空腹時で 4.57 ± 2.60 µg/L、非空腹時で 4.30 ± 2.57 µg/L、$AUC_{0\text{-}t}$（平均値 ± 標準偏差）は、空腹時で 16.59 ± 10.62 µg·h/L、非空腹時で 20.43 ± 10.49 µg·h/L であった。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ 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。

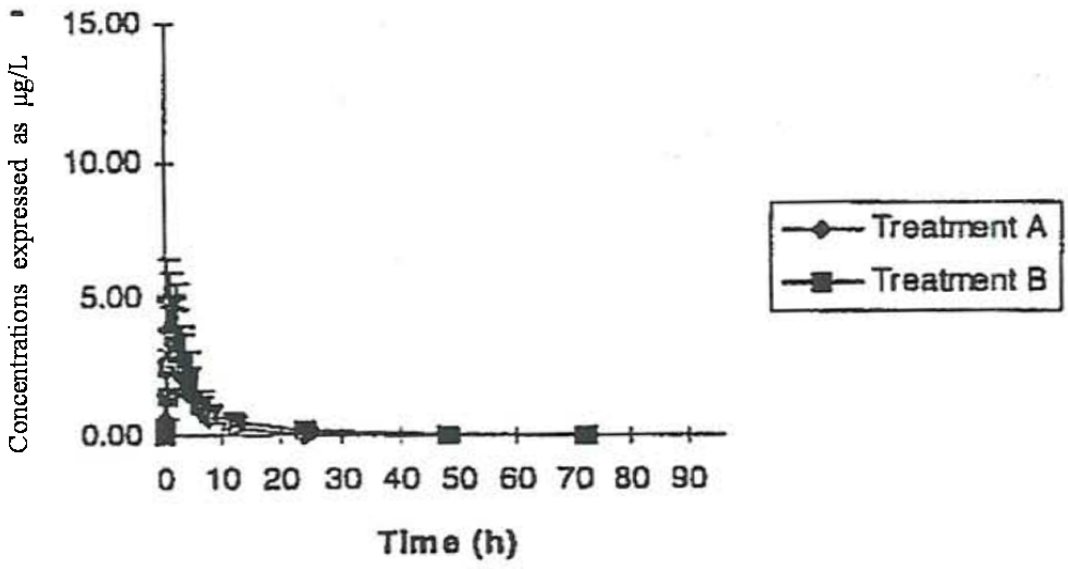


図 2.7.6.17-1 ルパタジンの血漿中濃度推移

［5.3.3.4.1：14.2.4.1 項 Fig.を引用］

表 2.7.6.17-2　ルパタジンの空腹時又は非空腹時の薬物動態パラメーター及び解析結果

	空腹時 （平均値 ± 標準偏差）	非空腹時 （平均値 ± 標準偏差）	ANOVA	90%信頼区間
C_{max} （μg/L）	4.57 ± 2.60	4.30 ± 2.57	NS	0.73 - 1.27
t_{max} [a] （h）	0.90 ± 0.36	1.75 ± 1.03	NS	該当せず
AUC_{0-t} （μg·h/L）	16.59 ± 10.62	20.43 ± 10.49	NS	1.00 - 1.72
$AUC_{0-\infty}$ （μg·h/L）	算出せず	算出せず	算出せず	算出せず

生物学的同等性を示す信頼区間：0.8 - 1.25
a：フリードマン検定
NS：有意差なし（p＞0.05）

［5.3.3.4.1：11.6.1 項 Table を改変］

② BCP

BCP の血漿中濃度推移を図 2.7.6.17-2 に、空腹時（Treatment A）又は非空腹時（Treatment B）の薬物動態パラメーター及び解析結果を表 2.7.6.17-3 に示す。

BCP の t_{max}（平均値 ± 標準偏差）は、空腹時で 1.75 ± 0.68 h、非空腹時で 2.97 ± 1.18 h であった。また、C_{max}（平均値 ± 標準偏差）は空腹時で 3.57 ± 1.47 μg/L、非空腹時で 3.20 ± 1.23 μg/L、AUC_{0-t}（平均値 ± 標準偏差）は、空腹時で 50.45 ± 25.04 μg·h/L、非空腹時で 47.72 ± 22.56 μg·h/L 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 0.74～1.08 及び 0.75～1.24 であり、0.8～1.25 の範囲外であった。

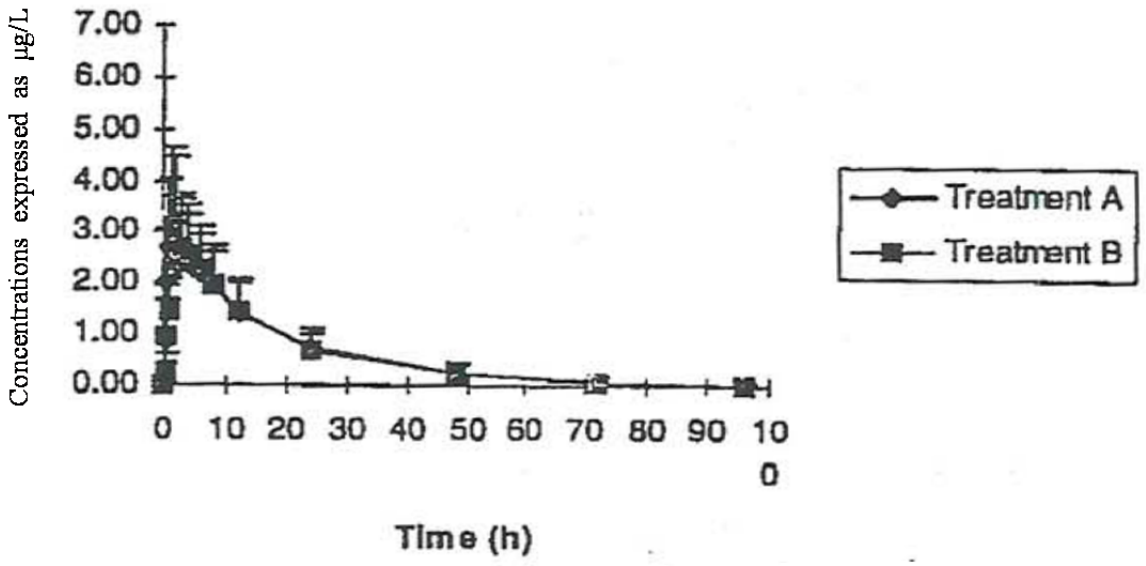


図 2.7.6.17-2　BCP の血漿中濃度推移

［5.3.3.4.1：14.2.4.2 項 Fig.を引用］

表 2.7.6.17-3　BCP の空腹時又は非空腹時の薬物動態パラメーター及び解析結果

	空腹時 （平均値 ± 標準偏差）	非空腹時 （平均値 ± 標準偏差）	ANOVA	90%信頼区間
C_{max}　（μg/L）	3.57 ± 1.47	3.20 ± 1.23	NS	0.74 - 1.08
t_{max} [a]　（h）	1.75 ± 0.68	2.97 ± 1.18	NS	該当せず
AUC_{0-t}　（μg·h/L）	50.45 ± 25.04	47.72 ± 22.56	NS	0.75 - 1.24
$AUC_{0-\infty}$　（μg·h/L）	56.11 ± 26.09	54.11 ± 23.11	NS	0.78 - 1.24

生物学的同等性を示す信頼区間：0.8 - 1.25
a：フリードマン検定
NS：有意差なし（p＞0.05）

［5.3.3.4.1：11.6.2 項 Table を改変］

③　BCP-OH

BCP-OH の血漿中濃度推移を図 2.7.6.17-3 に、空腹時（Treatment A）又は非空腹時（Treatment B）の薬物動態パラメーター及び解析結果を表 2.7.6.17-4 に示す。

BCP-OH の t_{max}（平均値 ± 標準偏差）は、空腹時で 10.01 ± 2.03 h、非空腹時で 9.92 ± 2.16 h であった。また、C_{max}（平均値 ± 標準偏差）は空腹時で 33.82 ± 12.29 μg/L、非空腹時で 31.28 ± 10.66 μg/L、AUC_{0-t}（平均値 ± 標準偏差）は、空腹時で 833.05 ± 268.35 μg·h/L、非空腹時で 808.48 ± 251.34 μg·h/L 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 0.75～1.14 及び 0.82～1.15 であり、AUC_{0-t} では 0.8～1.25 の範囲内であった。

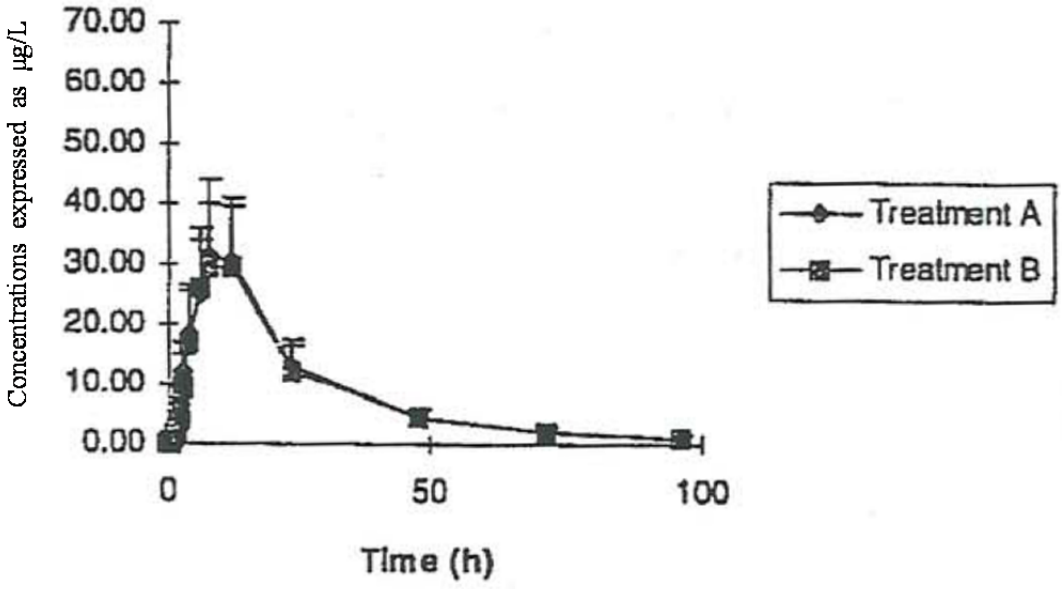


図 2.7.6.17-3　BCP-OH の血漿中濃度推移

［5.3.3.4.1：14.2.4.3 項 Fig.を引用］

表 2.7.6.17-4　BCP-OH の空腹時又は非空腹時の薬物動態パラメーター及び解析結果

	空腹時 （平均値 ± 標準偏差）	非空腹時 （平均値 ± 標準偏差）	ANOVA	90%信頼区間
C_{max}　（μg/L）	33.82 ± 12.29	31.28 ± 10.66	NS	0.75 - 1.14
t_{max} [a]　（h）	10.01 ± 2.03	9.92 ± 2.16	NS	該当せず
AUC_{0-t}　（μg·h/L）	833.05 ± 268.35	808.48 ± 251.34	NS	0.82 - 1.15
$AUC_{0-\infty}$　（μg·h/L）	868.15 ± 279.89	845.28 ± 261.29	S	0.83 - 1.15

生物学的同等性を示す信頼区間：0.8 - 1.25
a：フリードマン検定
NS：有意差なし（p＞0.05）

［5.3.3.4.1 11.6.3 項 Table を改変］

4）　安全性の結果

①　有害事象

本試験では 7 例に 14 件の有害事象が発現し、このうち 9 件が非空腹時投与時、5 件が空腹時投与時での発現であった。有害事象の概略を表 2.7.6.17-5 に示す。

最も多く発現した事象は頭痛であった。全有害事象のうち、重度の傾眠が 1 件認められ、その他の事象は中等度（6 件）及び軽度（7 件）であった。

また、治験責任医師等により「おそらく関連なし」と判断された事象は 4 件であり、「おそらく関連あり」及び「関連あるかもしれない」と判断された事象は、それぞれ 2 件及び 8 件であった。重篤な有害事象の発現は認められなかった。

表 2.7.6.17-5　治験期間中に報告された有害事象の概略

	Treatment A （空腹時） 件数（%）	Treatment B （非空腹時） 件数（%）	合計
一般・全身障害	1　（7.14）	7　（50.00）	8　（57.14）
頭痛	1　（7.14）	6　（42.86）	7　（50.00）
背部痛	0　（0.0）	1　（7.14）	1　（7.14）
胃腸障害			
悪心	2　（14.29）	0　（0.0）	2　（14.29）
呼吸器系障害			
鼻炎	1　（7.14）	1　（7.14）	2　（14.29）
精神障害			
傾眠	1　（7.14）	1　（7.14）	2　（14.29）

［5.3.3.4.1：14.3.1 項 Table を改変］

②　その他の安全性項目

バイタルサイン（心拍数、血圧、心電図検査）及び臨床検査項目について、問題となる臨床所見は認められなかった。

（3）　結論

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安全性は良好であった。

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。

BCP 及び BCP-OH の薬物動態パラメーターでは、男女間で有意差が認められた。この差は男女間の体重差による可能性が考えられ、臨床上の意義はなかった。

空腹時と非空腹を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、その違いはわずかであり、過去のルパタジンの薬物動態試験の結果と同様であった。食事により、臨床上意義のある影響はないと考えられた。

2.7.6.18 健康被験者にルパタジン 10 mg 及びグレープフルーツジュースを投与したときの相互作用を評価する、非盲検、無作為化、2 群 2 期クロスオーバー試験（試験番号 IC03RUP/I[redacted]、資料番号 5.3.3.4.2、参考資料）

（1） 試験方法

試験課題名	健康被験者にルパタジン 10 mg 及びグレープフルーツジュースを投与したときの相互作用を評価する、非盲検、無作為化、2 群 2 期クロスオーバー試験
試験番号	IC03RUP/I[redacted]
目的	ルパタジン及びグレープフルーツジュースを経口投与したときの薬物動態に対する相互作用を検討する。
試験デザイン	I 相、単施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー
被験者数	計画時：24 例 解析時：24 例
対象被験者	主要な組入れ基準 年齢が 18～45 歳、BMI が 19～27 kg/m^2、試験開始前の検査において正常又は臨床的に重要な異常はない健康な男女
治験薬及び投与方法	ルパタジン（以下特段の記載のない限り、ルパタジン遊離塩基を示す） 剤型：10 mg 錠（フマル酸塩として 12.8 mg） 投与経路：経口投与 ロット番号：0103
試験方法	試験計画を表 2.7.6.18-1 及び表 2.7.6.18-2 に示す。 ルパタジン 10 mg をルパタジン単独時及びグレープフルーツジュース併用時（ルパタジン投与前の 2 日間及び投与日、1 日 3 回 240 mL）の計 2 回、単回投与した。
投与期間	ルパタジン単回投与を 2 回行った。各単回投与の間は、21 日間以上のウォッシュアウト期間を設定した。
評価項目及び評価方法	薬物動態パラメーター： ルパタジンとグレープフルーツジュースの相互作用を検討するため、ルパタジンの血漿中濃度及びルパタジンの代謝物である BCP（UR-12790）及び BCP-OH（UR-12788）の血漿中濃度を測

評価項目及び評価方法	定した。また、グレープフルーツジュース併用時の下記薬物動態パラメーターについて、ルパタジン単独投与時に対する比率及び90%信頼区間を算出した。 · ルパタジン及び代謝物の AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max} 及び t_{max} · ルパタジンの $t_{1/2}$、CL/F 及び Vz/F AUC_{0-t} は、線形対数台形法により算出、C_{max} 及び t_{max} は実測値から算出した。 ルパタジンとグレープフルーツジュースの相互作用について、事前に規定した以下の基準を満たす場合、相互作用なしとした。 · 対数変換データ及びパラメトリック検定に基づき算出した AUC（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$）、C_{max}、$t_{1/2}$、CL/F 及び Vz/F について、グレープフルーツジュース併用時のルパタジン単独投与時に対する比率が 80～125% · 実測値及びノンパラメトリック検定に基づく t_{max} の差が 70～130% 安全性評価項目： · バイタルサイン、心電図、臨床検査、有害事象
解析方法	無作為化、2 群 2 期クロスオーバー比較試験で治験を実施し、薬物動態パラメーターを算出した。 初めに、分散分析を実施し、性別、投与群、投与順序及び投与時期の影響を評価した。その後、対数変換後の AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、$t_{1/2}$、CL/F 及び Vz/F は、対数変換後の比率の信頼区間を 90%と規定し、分散分析で得られた残差のバラツキ及びパラメトリック近似から相互作用を評価した。2 つの片側 t 検定を用いたパラメトリックな Shuirmann のアプローチも行った。t_{max} の実測値については、ノンパラメトリックな Haushke 法で解析した。解析は、$p<0.05$ のとき有意とした。
試験実施施設数	1 施設（スペイン）
試験実施期間	最初の被験者の最初の来院：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の被験者の最後の来院：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

表 2.7.6.18-1　試験計画（ルパタジン 10 mg、グレープフルーツジュース非併用下）

Days	Screening -15	DAY -1	DAY 1	DAY 2 (+24H)	DAY 3 (+48H)	DAY 4 (+72H)	DAY 5 (+96H)	DAY 6 (+120H)	DAY 7 (+144H)	DAY 8 (+168H)
Informed consent	X									
Clinical History	X									
Physic exploration	X									X
Vital Signs	X		X[a)]	X	X					X
ECG	X		X[a)]	X	X					X
Safety analytic	X									X
Pregnancy test	X	X								
Immunology	X									
Toxicology	X	X								
Hospitalization	X	←	→							
Water intake			X[d)]							
Drug administration			X							
PK			X[b)]	X[c)]	X(+48)	X(+72)	X(+96)	X(+120)	X(+144)	X(+168)
AE	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant medication	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

a) Basal 1 and Basal 2 (10 min after the first), 1, 2, 3, 4, 6, 8 and 12 hours
b) basal and at 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0,4.0,6.0,8.0 and 12.0 hours after the dose
c) +24.0 and +36.0 hours
d) with medication and at: +30 min. and + 90 min pot-dose

［5.3.3.4.2：9.1 項 p16 Table を改変］

表 2.7.6.18-2　試験計画（ルパタジン 10 mg、グレープフルーツジュース併用下）

Days	Screening -15	DAY -2	DAY -1	DAY 1	DAY 2 (+24H)	DAY 3 (+48H)	DAY 4 (+72H)	DAY 5 (+96H)	DAY 6 (+120H)	DAY 7 (+144H)	DAY 8 (+168H)
Informed consent	X										
Clinical History	X										
Physic exploration	X										X
Vital Signs	X			X[a)]	X	X					X
ECG	X			X[a)]	X	X					X
Safety analytic	X										X
Pregnancy test	X	X	X								
Immunology	X										
Toxicology	X	X	X								
Hospitalization	X		←	→							
Water intake		X[b)]	X[b)]	X[c)]							
Drug administration				X							
PK				X[d)]	X[e)]	X(+48)	X(+72)	X(+96)	X(+120)	X(+144)	X(+168)
AE	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant medication	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

a) Basal 1 and Basal 2 (10 min after the first), 1, 2, 3, 4, 6, 8 and 12 hours
b) at 8:00, 14:00 and 20:00 hours
c) with medication and at: +30 min. and + 90 min pot-dose
d) basal and at 0.5,1.0,1.5, 2.0, 3.0,4.0,6.0,8.0 and 12.0 hours after dose
e) +24.0 and +36.0 hours

［5.3.3.4.2：9.1 項 p.17 Table を改変］

（2）　結果

1）　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.18-1 に示す。

53 例の被験者が治験開始前の検査及び評価を実施し、25 例が無作為化された。このうち、併用薬違反のため治験薬投与前に治験を中止した 1 例を除く、24 例にルパタジン 10 mg 単独及びグレープフルーツジュース併用投与を実施し、全例が治験を完了した。重大な治験実施計画書からの逸脱はなかった。

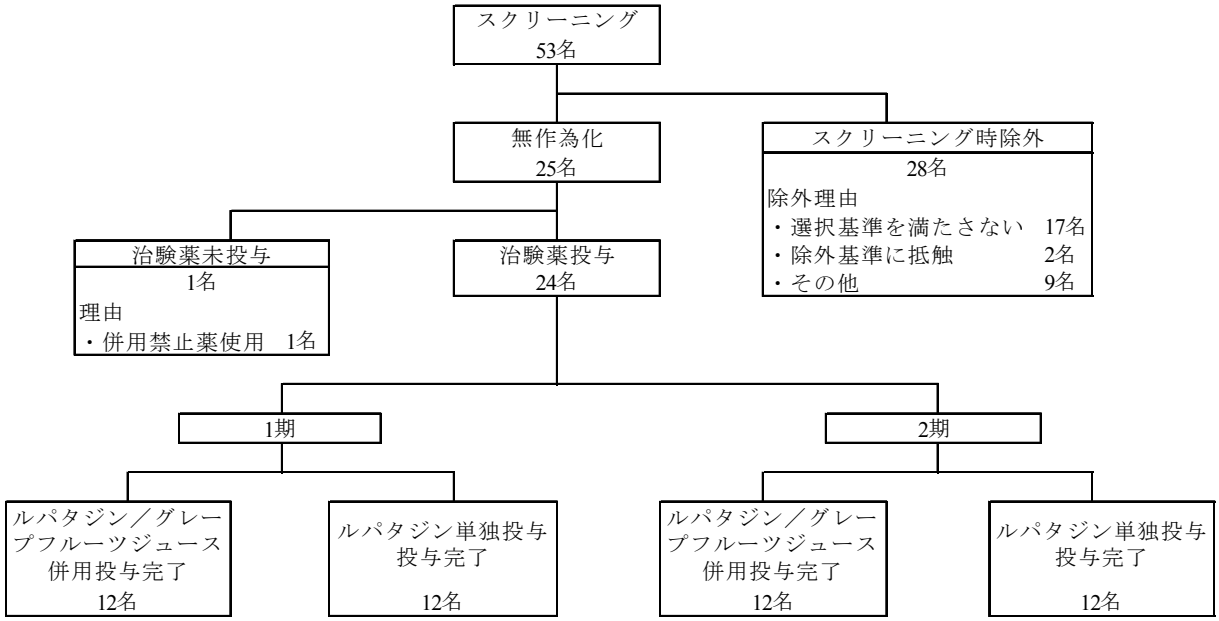


図 2.7.6.18-1　被験者の内訳

[5.3.3.4.2：10.1.1 項 Fig.を改変]

2)　人口統計学的及び他のベースライン時の特性

治験薬を投与された全被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.18-3 に示す。

表 2.7.6.18-3　人口統計学的特性（全被験者）

	全体（n＝24）
年齢（歳）	
平均値	24.50
標準偏差	4.24
範囲	19 - 40
身長（m）	
平均値	1.72
標準偏差	0.0897
範囲	1.52 - 1.88
体重（kg）	
平均値	69.44
標準偏差	10.85
範囲	53 - 88
性別	男性 12 例、女性 12 例

[5.3.3.4.2：11.2 項 Table を改変]

その他のベースライン時の特性について、全ての被験者の既往歴は本治験の実施に影響を及ぼすものではなく、スクリーニング時に実施した身体所見及び臨床検査の結果に異常はなかった。

3)　薬物動態の結果

①　ルパタジン、BCP 及び BCP-OH の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメーター

ルパタジン、BCP 及び BCP-OH の血漿中濃度推移を図 2.7.6.18-2、図 2.7.6.18-3 及び図 2.7.6.18-4 に、薬物動態パラメーターの要約統計量を表 2.7.6.18-4、表 2.7.6.18-5 及び表 2.7.6.18-6 に示す。

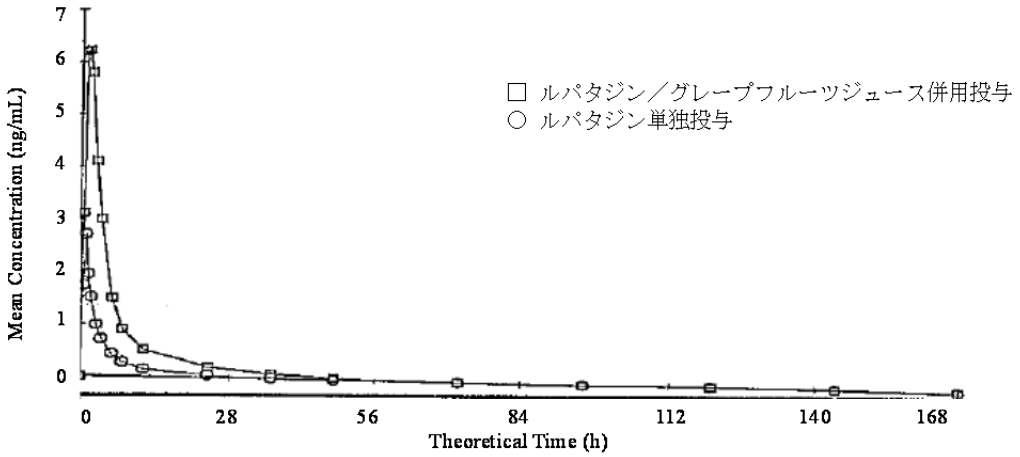


図 2.7.6.18-2　ルパタジンの血漿中濃度推移

［5.3.3.4.2 Fig. 1 を改変］

表 2.7.6.18-4　ルパタジンの薬物動態パラメーター

N = 24	ルパタジン／グレープフルーツジュース併用投与 [a]	ルパタジン単独投与 [a]
$AUC_{0-\infty}$　(ng·h/mL) 平均値（標準偏差） ［最小値 - 最大値］	35.13　(11.42) [21.22 - 62.57]	10.00　(5.95) [4.24 - 26.73]
AUC_{0-t}　(ng·h/mL) 平均値（標準偏差） ［最小値 - 最大値］	32.95　(10.90) [l8.68 - 60.01]	8.81　(5.47) [3.89 - 24.53]
C_{max}　(ng/mL) 平均値（標準偏差） ［最小値 - 最大値］	7.38　(2.09) [4.83 - 11.66]	2.89　(1.72) [1.34 - 8.38]
$t_{1/2}$　(h) 平均値（標準偏差） ［最小値 - 最大値］	11.23　(8.27) [4.63 - 38.72]	5.53　(4.22) [2.18 - 17.99]
CL/F　(mL/h) 平均値（標準偏差） ［最小値 - 最大値］	311857.33　(92684.92) [159821.81 - 471306.68]	1286448.33　(574208.44) [374135.26 - 2359840.86]
Vz/F　(mL) 平均値（標準偏差） ［最小値 - 最大値］	4578784.95　(2358708.29) [1946119.12 - 12751745.91]	8379473.49　(4281173.24) [2455752.55 - 22515394.83]
t_{max}　(h) 中央値 ［最小値 - 最大値］	1.00 [0.50 - 3.00]	1.00 [0.50 - 1.50]

a：未変換記述データ

［5.3.3.4.2：13 項 p.40 Table を改変］

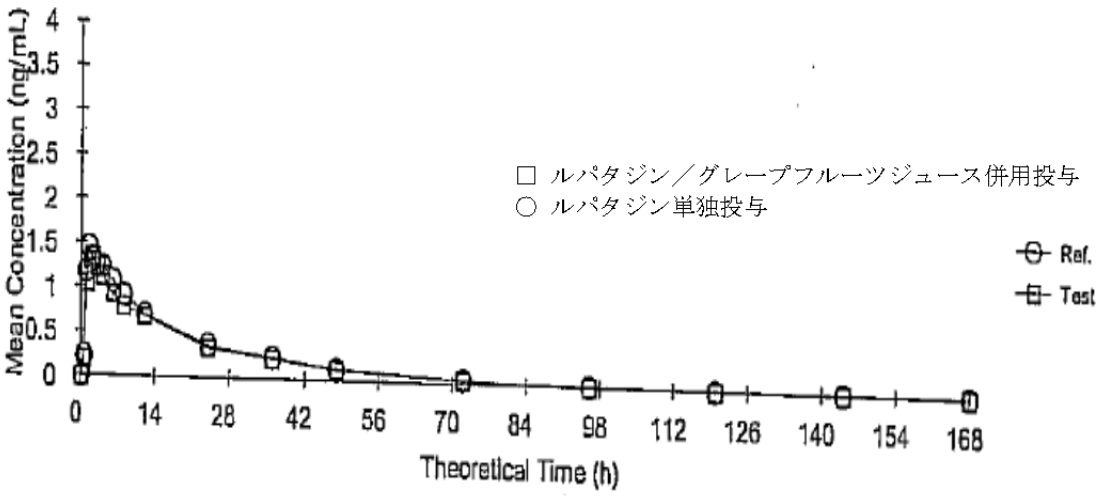


図 2.7.6.18-3 BCP の血漿中濃度推移

［5.3.3.4.2 Fig. 2 を改変］

表 2.7.6.18-5 BCP の薬物動態パラメーター

N = 24	ルパタジン／グレープフルーツジュース併用投与 a	ルパタジン単独投与 [a]
$AUC_{0-\infty}$ （ng·h/mL） 平均値（標準偏差） ［最小値 - 最大値］	26.49 （12.62） [5.98 - 61.86]	28.69 （14.45） [13.23 - 67.20]
AUC_{0-t} （ng·h/mL） 平均値（標準偏差） ［最小値 - 最大値］	23.13 （11.63） [4.93 - 54.37]	24.96 （13.51） [10.46 - 61.12]
C_{max} （ng/mL） 平均値（標準偏差） ［最小値 - 最大値］	1.53 （0.68） [0.76 - 3.94]	1.53 （0.61） [0.94 - 3.09]
t_{max} （h） 中央値 ［最小値 - 最大値］	2.00 [1.00 - 4.02]	1.50 [1.00 - 6.00]

a：未変換記述データ

［5.3.3.4.2：13 項 p.41 Table を改変］

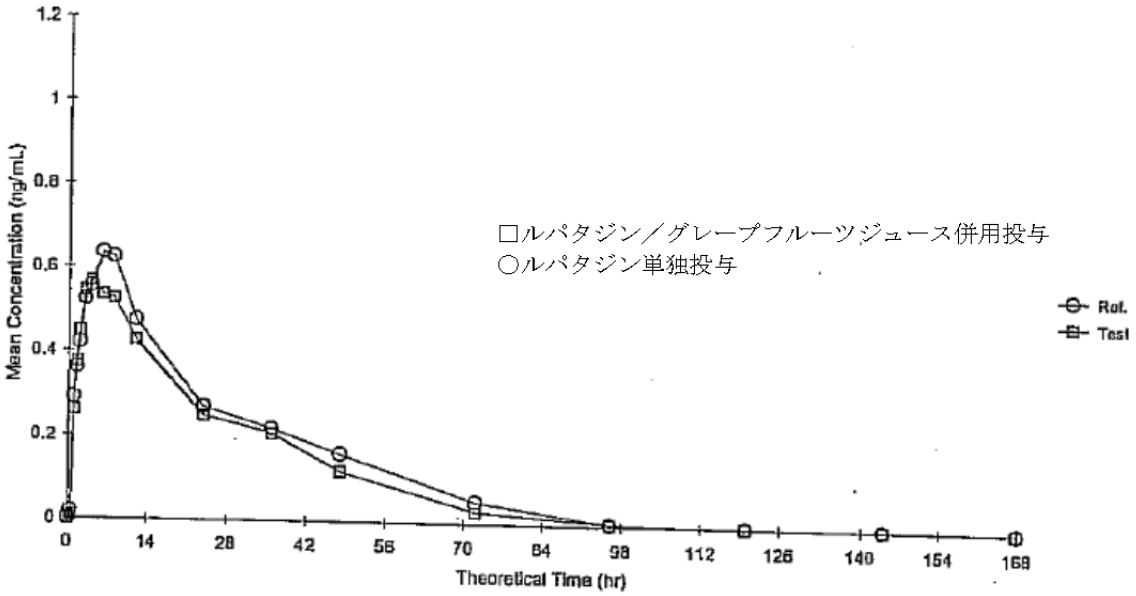


図 2.7.6.18-4　BCP-OH の血漿中濃度推移

［5.3.3.4.2 Fig. 3 を改変］

表 2.7.6.18-6　BCP-OH の薬物動態パラメーター

N = 24	ルパタジン／グレープフルーツジュース併用投与 [a]	ルパタジン単独投与 [a]
$AUC_{0-\infty}$ （ng·h/mL） 平均値（標準偏差） ［最小値 - 最大値］	21.14 （6.78） [13.54 - 42.52]	22.62 （6.12） [13.45 - 39.40]
AUC_{0-t} （ng·h/mL） 平均値（標準偏差） ［最小値 - 最大値］	14.88 （3.67） [10.55 - 22.25]	17.29 （5.27） [10.23 - 28.68]
C_{max} （ng/mL） 平均値（標準偏差） ［最小値 - 最大値］	0.62 （0.12） [0.36 - 0.81]	0.68 （0.16） [0.47 - 1.12]
t_{max} （h） 中央値 ［最小値 - 最大値］	4.00 [1.00 - 8.00]	6.03 [3.00 - 8.07]

a：未変換記述データ

［5.3.3.4.2：13 項 p.41 Table を改変］

② ルパタジン及びグレープフルーツジュースの相互作用

ルパタジン、BCP 及び BCP-OH の薬物動態パラメーターに対するグレープフルーツジュースの影響を表 2.7.6.18-7、表 2.7.6.18-8 及び表 2.7.6.18-9 に示す。

ルパタジンの薬物動態パラメーターは、グレープフルーツジュース併用による影響が認められた。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 Vz/F は有意に減少した。t_{max} は、グレープフルーツジュースの併用により、約 28%延長した。

一方、BCP 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なかった。t_{max} についてはグレープフルーツジュース併用により延長が認められたが、ごくわずかであった（約 11%延長）。

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。t_{max} はグレープフルーツジュース併用により短縮が認められたが、わずかであった（約 23%短縮）。

表 2.7.6.18-7　ルパタジンの薬物動態パラメーターに対するグレープフルーツジュースの影響

対数変換データ	同等性範囲　(%)		相互作用				
	下限	上限	T/比率 [a] (%)	90%信頼区間 [a] (%)		Shuirmann 検定	
						p 値下限	p 値上限
$AUC_{0-\infty}$	80	125	384.9	335.7	441.3	0.0000	0.1000
AUC_{0-t}	80	125	411.3	358.3	472.3	0.0000	0.1000
C_{max}	80	125	282.0	239.5	332.1	0.0000	0.1000
$t_{1/2}$	80	125	211.0	169.8	262.2	0.0000	0.9999
CL/F	80	125	26.0	22.7	29.8	0.1000	0.0000
Vz/F	80	125	54.8	46.4	64.8	0.9996	0.0000
t_{max}	70	130	127.6	126.7	153.3	－	

a：t_{max} は未変換データについて Haushke 法を用いた。

［5.3.3.4.2：13.3 項 p.44 Table を改変］

表 2.7.6.18-8　BCP の薬物動態パラメーターに対する薬物相互作用の影響

対数変換データ	同等性範囲　(%)		相互作用				
	下限	下限	T/比率 [a] (%)	90%信頼区間 [a] (%)		Shuirmann 検定	
						p 値下限	p 値上限
$AUC_{0-\infty}$	80	125	91.7	85.6	98.3	0.0012	0.0000
AUC_{0-t}	80	125	92.2	85.4	99.6	0.0021	0.0000
C_{max}	80	125	99.3	90.6	108.9	0.0002	0.0009
t_{max}	70	130	111.3	88.7	133.9	－	

a：t_{max} は未変換データについて Haushke 法を用いた。

［5.3.3.4.2：13.3 項 p.45 Table を改変］

表 2.7.6.18-9　BCP-OH の薬物動態パラメーターに対する薬物相互作用の影響

対数変換データ	同等性範囲　(%)		相互作用				
	下限	下限	T/比率 [a] (%)	90%信頼区間 [a] (%)		Shuirmann 検定	
						p 値下限	p 値上限
$AUC_{0-\infty}$	80	125	92.7	85.3	100.7	0.0029	0.0000
AUC_{0-t}	80	125	87.3	82.7	92.2	0.0057	0.0000
C_{max}	80	125	90.6	85.0	96.5	0.0014	0.0000
t_{max}	70	130	76.5	53.3	84.4	－	

a：t_{max} は未変換データについて Haushke 法を用いた。

［5.3.3.4.2：13.3 項 p.45 Table を改変］

4)　安全性の結果

①　有害事象の簡潔な要約

投与群ごとの有害事象の要約を表 2.7.6.18-10 に示す。治験実施中に 27 件の有害事象が発現した。このうち、11 件はルパタジン単独投与時、13 件はグレープフルーツジュース併用時及び 3 件は最終来院時に報告された。

重症度は、いずれの事象も軽度又は中等度であり、重度のものはなかった。

因果関係は、11 件は「関連なし」と判定され、他の 16 件は「関連あるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と判定された。

本試験期間中に死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.18-10　有害事象の要約

有害事象	ルパタジン 単独投与	ルパタジン／ グレープフルーツ併用投与	最終来院日	計
傾眠	12.5% 3（3）	20.8% 5（5）	－ －	33.3% 7（8）
貧血	－ －	－ －	12.5% 3（3）	12.5% 3（3）
頭痛	8.3% 2（2）	20.8% 3（5）	－ －	29.2% 4（7）
感冒	8.3% 2（2）	－ －	－ －	8.3% 2（2）
疲労	－ －	4.2% 1（1）	－ －	4.2% 1（1）
月経痛	－ －	4.2% 1（1）	－ －	4.2% 1（1）
排尿時痛	4.2% 1（1）	4.2% 1（1）	－ －	8.3% 1（2）
咳嗽	4.2% 1（1）	－ －	－ －	4.2% 1（1）
筋拘縮	4.2% 1（1）	－ －	－ －	4.2% 1（1）
腕部皮膚発疹	4.2% 1（1）	－ －	－ －	4.2% 1（1）
計	8（11）	8（13）	3（3）	11（27）

各有害事象：上段（発現率）、下段［例数（件数）］

［5.3.3.4.2：12.2.1 項 Table を改変］

②　臨床検査、バイタルサイン、身体所見及び心電図所見

治験期間中に臨床検査、バイタルサイン、身体所見及び心電図所見に異常は認められなかった。

(3)　結論

ルパタジンの薬物動態パラメーター（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、Vz/F 及び t_{max}）は、グレープフルーツジュースに影響を受けることが確認された。ルパタジンと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 倍の有意な増加を示した。CL/F 及び Vz/F は、有意に減少した。また、t_{max} はグレープフルーツジュース併用により延長（約 28%）した。

その他の代謝物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の影響は認められなかった。t_{max} へのグレープフルーツジュースの影響は、BCP ではわずかな延長（約 11%）、及び BCP-OH ではわずかな短縮（約 23%）が認められた。

安全性について、ルパタジン投与の忍容性は良好であり、臨床的に重要な有害事象はなかった。

2.7.6.19 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、資料番号 5.3.3.4.3、参考資料）

（1） 試験方法

試験課題名	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
目的	主要目的： ルパタジン及びエリスロマイシンを単独又は併用で 7 日間反復経口投与したときの血漿中濃度を比較する。 副次目的： 心電図検査及び臨床的忍容性を評価する。
試験デザイン	I 相、単施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー
被験者数	計画時：24 例 解析時：28 例（安全性）、24 例（薬物動態）
対象被験者	年齢が 18～45 歳、体重が女性 50~70 kg、男性 60～90 kg であり、理想体重の±15%以内で、スクリーニング時及び投与直前の検査が正常な健康な男女
治験薬及び投与方法	ルパタジン（以下特段の記載のない限り、ルパタジン遊離塩基を示す） 剤型：10 mg 錠（フマル酸塩として 12.8 mg） 投与経路：経口投与 投与量：20 mg を 1 日 1 回投与 ロット番号：M01 エリスロマイシンエチルコハク酸エステル 剤型：500 mg 錠 投与経路：経口投与 投与量：500 mg を 1 日 3 回投与 ロット番号：M01
試験方法	試験計画を表 2.7.6.19-1 に示す。 28 例の被験者をラテン方格法で 3 期に無作為に割付けた。各投与期間で、ルパタジン 20 mg を 1 日 1 回 7 日間、エリスロマイシン 500 mg を 1 日 3 回 7 日間、又はルパタジン 20 mg を 1 日 1 回及びエリスロマイシン 500 mg を 1 日 3 回 7 日間、絶食下にて投与した。
投与期間	各投与期は 7 日間とし、3 期間投与した。各投与期の間は、10 日間以上のウォッシュアウト期間を設定した。

評価項目及び評価方法	薬物動態： 薬物動態プロファイルは、反復投与終了後の 7 日目に評価した。ルパタジン及び主要な代謝物の血漿中濃度及びエリスロマイシンの血漿中濃度から下記の薬物動態パラメーターを算出した。 C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、AUC_{0-24}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ 安全性： 有害事象、身体検査、心電図検査、臨床検査値によって忍容性を評価した。
解析方法	log C_{max}、log AUC 及び $t_{1/2}$ については、信頼区間を 90%として分散分析（$p>0.05$）及び 2 つの片側 t 検定を行った。t_{max} については、フリードマンのノンパラメトリック検定を行った。また、血漿中濃度及び全ての薬物動態パラメーターの要約統計量を算出した。 忍容性は、個々の被験者の結果に基づいて評価した。また、各治療群の要約統計量を算出した。
試験実施施設数	1 施設（フランス）
試験実施期間	最初の被験者の組入れ日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の被験者の完了日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

表 2.7.6.19-1 試験計画

Period		1 to 3													
Day	Screening day	Day 1	Day 2 to Day 6	Day 7								Day 8	Day 9	Day 10	Post study visit
Time		T0	T0	T0	T0.33	T0.67	T1	T2	T4	T6	T8	T12	T24	T48	T72	
Medication		X	X	X												
Blood sampling		X[a]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Vital signs	X	X		X				X	X	X		X	X	X		X
ECG	X	X		X				X	X	X		X	X	X		X
Hematology	X															X
Biochemistry	X															X
Urinalysis	X															X
Drug screening	X															
Serology	X															

a：Period 1 のみ

［5.3.3.4.3：9.5.1.1 項、9.5.2.2 項、9.5.2.3 項 Table を改変］

（2） 結果

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.19-1 に示す。

本治験では、28 例の健康な被験者から同意を取得した。このうち、4 例が同意撤回のため治験を中止し、24 例が治験を完了した。治験実施計画書からの逸脱は全て軽微なものであり、治験の実施に影響を与えるものはなかった。

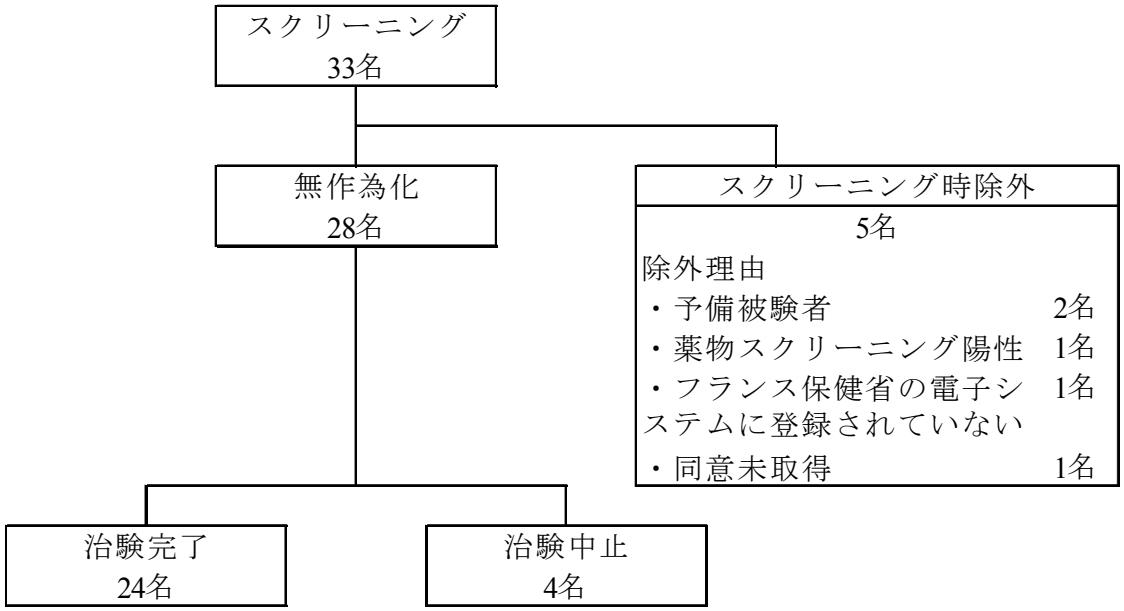


図 2.7.6.19-1 被験者の内訳

［5.3.3.4.3：10.1 項 Fig.を改変］

2） 人口統計学的特性

本治験の被験者は、男性が 15 例及び女性が 13 例であった。年齢（平均値 ± 標準偏差、以下同じ）は 26.3 ± 4.8 歳、体重は 66.0 ± 9.0 kg、身長は 173.8 ± 9.6 cm であった。

3） 薬物動態の結果

① ルパタジン、BCP、BCP-OH 及びエリスロマイシンの血漿中濃度経時推移

ルパタジン（Treatment A）又はエリスロマイシン（Treatment B）単独投与後、及びルパタジン及びエリスロマイシン併用（Treatment C）投与後のルパタジン、BCP、BCP-OH 及びエリスロマイシンの血漿中濃度推移を図 2.7.6.19-2、図 2.7.6.19-3、図 2.7.6.19-4 及び図 2.7.6.19-5 に示す。

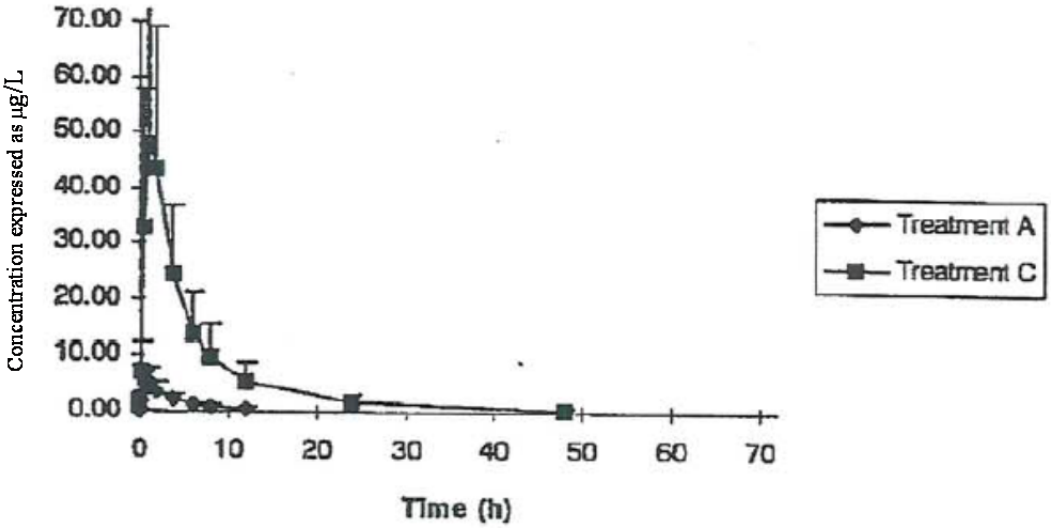


図 2.7.6.19-2 ルパタジンの血漿中濃度推移

[5.3.3.4.3：14.2.4.1 項 Fig.を改変]

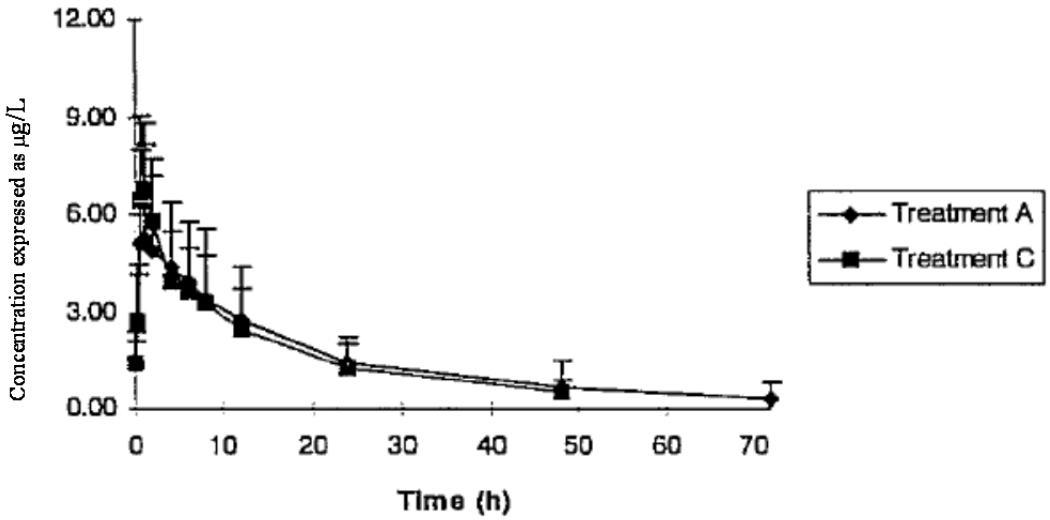


図 2.7.6.19-3 BCP の血漿中濃度推移

[5.3.3.4.3：14.2.4.2 項 Fig.を改変]

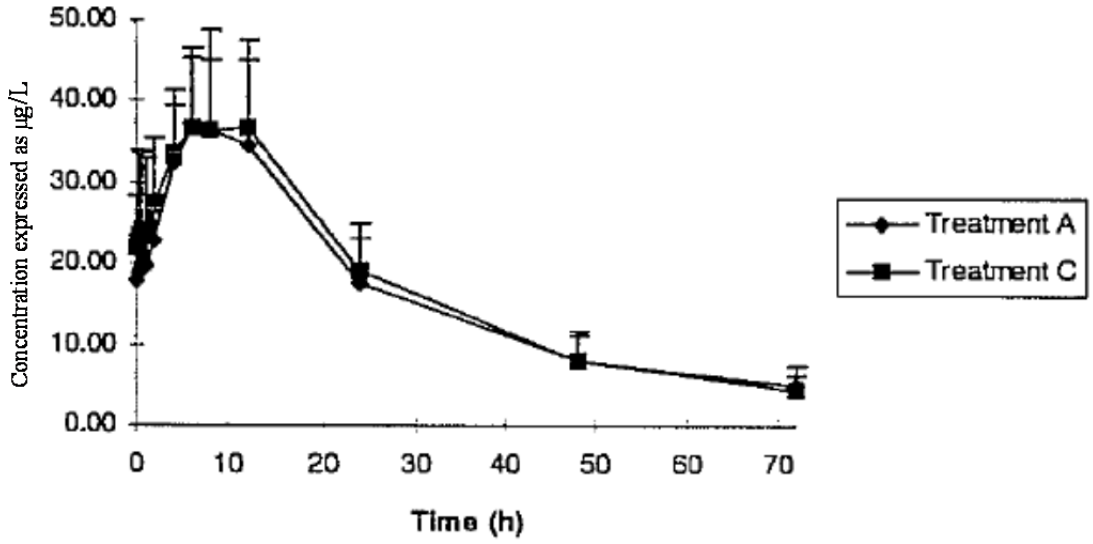


図 2.7.6.19-4　BCP-OH の血漿中濃度推移

［5.3.3.4.3：14.2.4.3 項 Fig.を改変］

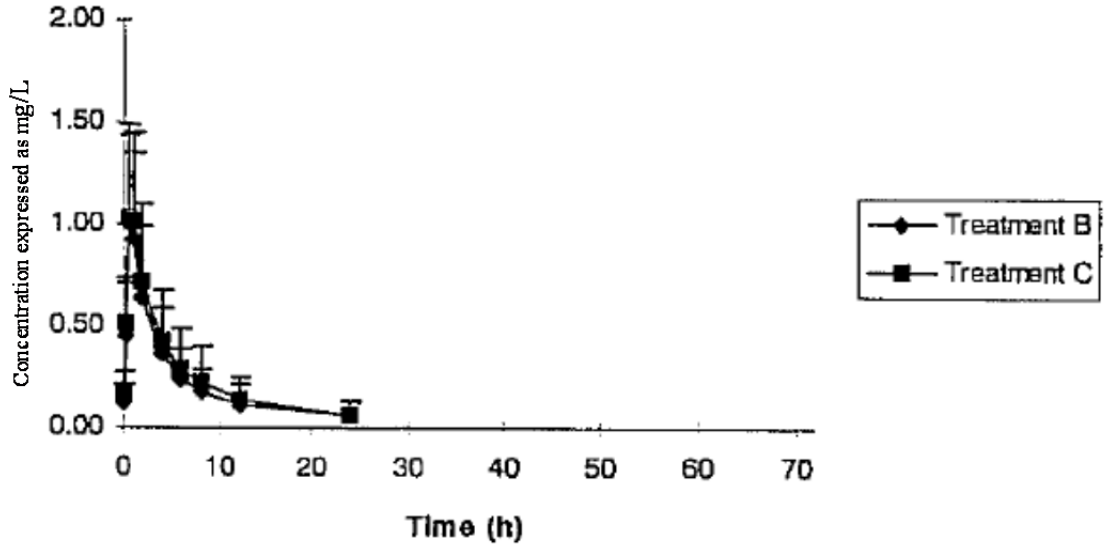


図 2.7.6.19-5　エリスロマイシンの血漿中濃度推移

［5.3.3.4.3：14.2.4.4 項 Fig.を改変］

② ルパタジン及びエリスロマイシンの薬物相互作用

ルパタジン及びエリスロマイシンの併用投与によるルパタジン、BCP、BCP-OH、エリスロマイシンの薬物動態パラメーターに及ぼす影響を表 2.7.6.19-2、表 2.7.6.19-3、表 2.7.6.19-4 及び表 2.7.6.19-5 に示す。

ルパタジンとエリスロマイシンの併用により、ルパタジンの C_{max} 及び AUC_{0-24} は、2～3 倍に増加した。

BCP の C_{max} は、エリスロマイシンの併用でわずかに増加した。

BCP-OH の薬物動態パラメーターには、エリスロマイシン併用の影響は認められなかった。

エリスロマイシンの薬物動態パラメーターには、ルパタジン併用による影響は認められなかった。

表 2.7.6.19-2　ルパタジンの薬物動態パラメーターに及ぼすエリスロマイシン併用の影響

	ルパタジン 単独投与 平均値 ± 標準偏差	ルパタジン／ エリスロマイシン 併用投与 平均値 ± 標準偏差	ANOVA	併用投与／単独投与の比の 90%信頼区間
C_{max}　(μg/L)	11.08 ± 4.97	24.44 ± 8.57	S p = 9.33E-8	1.87 - 2.94
t_{max} [a]　(h)	0.64 ± 0.37	0.88 ± 0.47	NS	―
AUC_{0-24}　(μg·h/L)	37.89 ± 16.12	110.52 ± 42.24	S p = 1.87E-11	2.42 - 3.63
$t_{1/2}$　(h)	8.50 ± 4.49	9.68 ± 4.19	NS	0.91 - 1.37

生物学的同等性の参照 90%信頼区間：0.8 - 1.25
a：フリードマン検定
S：有意差あり（p＜0.05）
NS：有意差なし（p＞0.05）

［5.3.3.4.3：11.6.1 項 Table を改変］

表 2.7.6.19-3　BCP の薬物動態パラメーターに及ぼすエリスロマイシン併用の影響

	ルパタジン 単独投与 平均値 ± 標準偏差	ルパタジン／ エリスロマイシン 併用投与 平均値 ± 標準偏差	ANOVA	併用投与／単独投与の比の 90%信頼区間
C_{max}　(μg/L)	5.86 ± 2.85	7.48 ± 2.00	S p = 0.0015	1.15 - 1.52
t_{max} [a]　(h)	1.89 ± 1.57	1.08 ± 0.50	NS	
AUC_{0-24}　(μg·h/L)	71.21 ± 37.09	69.34 ± 28.07	NS	0.84 - 1.17
$t_{1/2}$　(h)	19.55 ± 5.77	16.41 ± 4.57	S p = 0.039	0.71 - 0.97

生物学的同等性の参照 90%信頼区間：0.8 - 1.25
a：フリードマン検定
S：有意差あり（p＜0.05）
NS：有意差なし（p＞0.05）

［5.3.3.4.3：11.6.2 項 Table を改変］

表 2.7.6.19-4　BCP-OH の薬物動態パラメーターに及ぼすエリスロマイシン併用の影響

	ルパタジン 単独投与 平均値 ± 標準偏差	ルパタジン／ エリスロマイシン 併用投与 平均値 ± 標準偏差	ANOVA	併用投与／単独投与の比の 90%信頼区間
C_{max}　(μg/L)	40.42 ± 12.31	40.07 ± 8.98	NS	0.89 - 1.14
t_{max} [a]　(h)	7.17 ± 1.95	8.00 ± 2.57	NS	―
AUC_{0-24}　(μg·h/L)	694.92 ± 171.61	740.38 ± 188.92	NS	0.95 - 1.20
$t_{1/2}$　(h)	22.80 ± 6.77	20.67 ± 4.39	NS	0.79 - 1.03

生物学的同等性の参照 90%信頼区間：0.8 - 1.25
a：フリードマン検定
S：有意差あり（p＜0.05）
NS：有意差なし（p＞0.05）

［5.3.3.4.3：11.6.3 項 Table を改変］

表 2.7.6.19-5　エリスロマイシンの薬物動態パラメーターに及ぼすルパタジン併用の影響

	エリスロマイシン 単独投与 平均値 ± 標準偏差	ルパタジン／ エリスロマイシン 併用投与 平均値 ± 標準偏差	ANOVA	併用投与／単独投与の比の 90%信頼区間
C_{max}　(mg/L)	1.07 ± 0.46	1.13 ± 0.43	NS	0.85 - 1.36
t_{max} [a]　(h)	0.82 ± 0.39	0.75 ± 0.20	NS	―
AUC_{0-24}　(mg·h/L)	5.09 ± 2.76	5.87 ± 3.28	NS	0.88 - 1.45
$t_{1/2}$　(h)	11.75 ± 9.94	10.02 ± 6.02	NS	0.52 - 1.19

生物学的同等性の参照 90%信頼区間：0.8 - 1.25
a：フリードマン検定
S：有意差あり（p＜0.05）
NS：:有意差なし（p＞0.05）

［5.3.3.4.3：11.6.4 項 Table を改変］

4)　安全性の結果

①　有害事象

ルパタジン投与期間に発現した有害事象一覧を表 2.7.6.19-6 に示す。

ルパタジン投与期間に 5 例に 9 件の有害事象が発現した。このうち、5 例に 6 件はルパタジン単独投与時（Treatment A）、2 例に 3 件はエリスロマイシン併用投与時（Treatment C）に発現した。

いずれの有害事象も軽度又は中等度であった。

因果関係は、「おそらく関連なし」が 5 件、「関連あるかもしれない」が 4 件であった。

本治験実施中に死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.19-6　ルパタジン投与期間に発現した有害事象一覧

被験者番号	有害事象名	重症度	処置	転帰	因果関係	治療期
8	無力症	中等度	なし	回復	関連あるかもしれない	Treatment A
14	性器感染	中等度	併用薬使用	回復	おそらく関連なし	Treatment A
20	頭痛	中等度	なし	回復	おそらく関連なし	Treatment C
	頭痛	中等度	なし	回復	おそらく関連なし	Treatment C
	鼻炎	中等度	併用薬使用	回復	おそらく関連なし	Treatment A
26	鼻炎	軽度	なし	回復	おそらく関連なし	Treatment A
28	頭痛	中等度	なし	回復	関連あるかもしれない	Treatment A
	頭痛	軽度	併用薬使用	回復	関連あるかもしれない	Treatment C
	頭痛	軽度	併用薬使用	回復	関連あるかもしれない	Treatment A

［5.3.3.4.3：12.2.2 項 Table を改変］

② 臨床検査、バイタルサイン、心電図及び身体所見

ルパタジン投与期間に、臨床検査、バイタルサイン、心電図及び身体所見に臨床的に重要な異常はなかった。

③ 安全性の結論

ルパタジン及びエリスロマイシン併用投与の忍容性は全体的に良好であった。

(3) 結論

臨床推奨用量でルパタジン及びエリスロマイシンを併用投与した際の薬物動態について、以下の結果が得られた。

- 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。
- エリスロマイシンの併用によって、ルパタジンの代謝物（BCP 及び BCP-OH）の血漿中濃度に影響は認められなかったが、BCP の C_{max} がわずかではあるものの、有意に増加した（エリスロマイシン併用時：7.48 ± 2.00 μg/L、ルパタジン単独投与時：5.86 ± 2.85 μg/L）。
- エリスロマイシンの薬物動態に変化は認められなかった。

ルパタジンの血漿中濃度の上昇は、エリスロマイシンの CYP3A4 阻害によるものと考えられ、特に吸収過程での肝初回通過効果の阻害が顕著であると考えられた。ルパタジンとエリスロマイシンの薬物相互作用の影響は、ルパタジンとケトコナゾールのそれよりも小さいものであったがルパタジンの血漿中濃度は 2～3 倍に増加しており、エリスロマイシンとの併用時は、注意する要する。

安全性について、ルパタジン単独投与時及びエリスロマイシン併用投与時のいずれにおいても良好な忍容性を示した。

2.7.6.20 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]、資料番号 5.3.3.4.4、参考資料）

（1） 試験方法

試験課題名	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]
目的	健康被験者にルパタジン 10 mg を単独又は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。
試験デザイン	I 相、単施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー
被験者数	計画時：24 例 解析時：24 例（男性 15 例、女性 9 例）
対象被験者	主要な組入れ基準 年齢が 18～45 歳、BMI が 19～27 kg/m^2、試験開始前の検査において正常又は臨床的に重要な異常がない健康な男女
治験薬及び投与方法	ルパタジン（以下特段の記載のない限り、ルパタジン遊離塩基を示す） 剤型：10 mg 錠（フマル酸塩として 12.8 mg） 投与経路：経口投与 投与量：10 mg を 1 日 1 回 6 日間投与 ロット番号：V001 アジスロマイシン 剤型：250 mg カプセル 投与経路：経口投与 投与量：500 mg を 1 日 1 回投与（Day 2）及び 250 mg を 1 日 1 回投与（Day 3～Day 6） ロット番号：T01

試験方法	試験計画を表 2.7.6.20-1 に示す。 各被験者に投与される治験薬の順番（ルパタジン／ルパタジン＋アジスロマイシン、又はルパタジン＋アジスロマイシン／ルパタジン）は、事前に作成した割付表に従って無作為に決定した。全ての被験者に対して 2 期の投与を行い、各投与の間は、少なくとも 21 日間のウォッシュアウト期間を設定した。治験薬は、10 時間の絶食後に 240 mL の水と共に服用し、被験者は、投与 3 時間後に朝食を摂取した。その後、6 時間後に昼食、10 時間後に軽食を適宜摂取した。水は、投与後 2 時間は摂取禁止とし、その後は自由に摂取することとした。
投与期間	ルパタジン単独又はルパタジン及びアジスロマイシン併用でそれぞれ 6 日間反復投与した。各治療の間は、21 日間以上のウォッシュアウト期間を設定した。
評価項目及び評価方法	薬物動態： 反復投与終了後 6 日目に、ルパタジン及び代謝物の血漿中濃度を測定し、下記の薬物動態パラメーターを算出した。 $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、C_{min}、C_{avg}、PTF、t_{max}、t_{min}、$t_{1/2}$、V_z/F、CLss/F 及び MRT 心電図評価： QTc 安全性： 身体所見、バイタルサイン、臨床検査値（血液学検査、生化学検査、尿検査）及び有害事象

解析方法	薬物動態： 投与、投与順序、投与時期の影響を検討するため、ANOVA を行った。その後、対数変換後の比率については、ANOVA で得られた残差のバラツキを用いて、90%信頼区間を算出した。$p \leqq 0.05$ を有意とした。 同様の分散分析を用いて、ルパタジンの C_{min}、C_{avg}、V_z/F、CL_{ss}/F、$t_{1/2}$ 及び MRT、並びに BCP 及び BCP-OH の C_{min}、C_{avg}、$t_{1/2}$ 及び MRT の各治療後の平均値の比較を行った。t_{max} については、ノンパラメトリック検定（Mann-Whitney U 検定）で、治験薬の影響を検討した。 安全性： 各治療の治験薬投与前及び投与後に報告された臨床評価（心電図、バイタルサイン）、臨床検査結果（血液学検査、生化学検査）については、要約統計量（平均値、標準偏差、最小値、最大値、中央値）を算出し、一覧表にした。 自覚症状（有害事象）についても評価した。臨床的に明らかな変化について評価した。
試験実施施設	1 施設（スペイン）
試験実施期間	最初の被験者の投与開始日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の投与完了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

表 2.7.6.20-1 試験計画

	Scr	D-1	D1	D2	D3	D4	D5	D6																	
								B	Rx	30	1 h	1 h 30	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	24 h	36 h	48 h	72 h	96 h	120 h	144 h	End (48-120h)
Medi-cation			X	X	X	X	X		X																		
Blood Sampling			C_{min}	C_{min}	C_{min}	C_{min}	C_{min}	X		X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	
Incl/Excl	X																										
Bio-chemistry Hema-tology	X	X																									X
Serology	X																										
Urinalysis	X	X																									
Physical examination	X	X																									X
β-HCG	X	X																									
Drug screening	X	X																									
ECG	X	X	X [(a)]					X		X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X			X
Vital signs	X																										
Adverse events			X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Concomi-tant medication	X	X	X	X	X	X	X	X																			
Diets														X		X		X									

Scr: Screening; D: Day; B: Baseline; Rx: Medication; Incl/Excl: Inclusion and exclusion criteria.

(a) On day – 1 ECG recordings were performed at baseline, 30 min, 1 h, 1 h 30 min, 2h, 4 h, 6 h, 8 h and 12 h.

［5.3.3.4.4 Fig. 2 を改変］

（2） 結果

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.20-1 に示す。

48 例にスクリーニング検査を実施し、24 例を組み入れた。全例が治験を完了した。治験実施計画書からの逸脱は全て軽微なものであり、治験の実施に影響を与えるものはなかった。

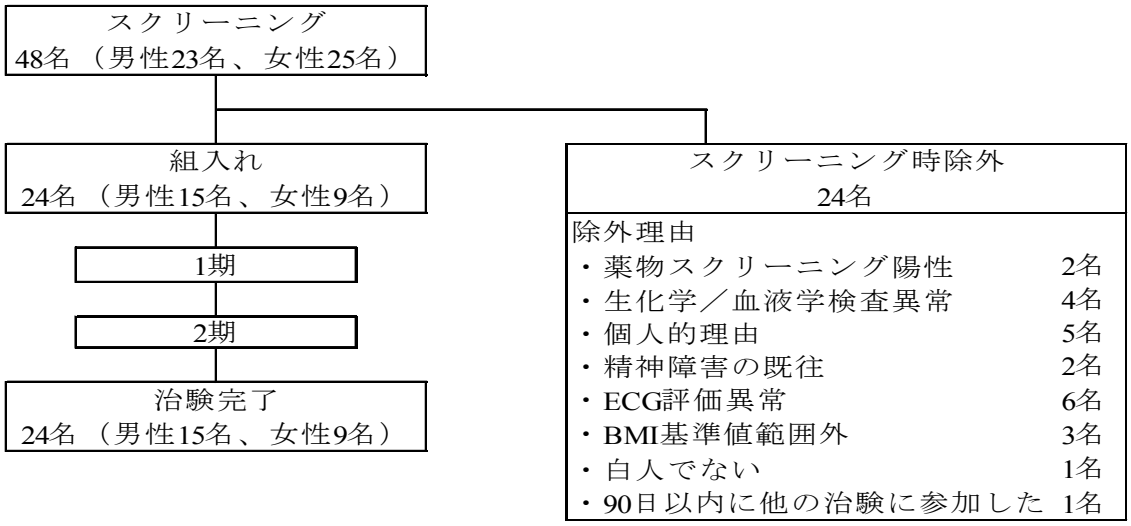


図 2.7.6.20-1 被験者の内訳

［5.3.3.4.4 Fig. 3 を改変］

2） 人口統計学的特性

本治験の被験者は、男性が 15 例及び女性が 9 例であった。他の人口統計学的特性を表 2.7.6.20-2 に示す。

表 2.7.6.20-2 人口統計学的特性

項目	平均値（標準偏差）	中央値（最小値 - 最大値）
年齢（歳）	25.67（5.58）	24.50（18.00 - 39.00）
体重（kg）	65.96（8.57）	67.50（52.00 - 80.50）
身長（cm）	171.33（6.87）	169.50（159.00 - 184.00）
BMI（kg/m^2）	22.42（2.14）	22.30（19.20 - 26.60）

［5.3.3.4.4 Table 2 を改変］

3） 薬物動態の結果

① ルパタジン、BCP 及び BCP-OH の血漿中濃度推移

ルパタジン単独投与後及びアジスロマイシン併用投与後のルパタジン、BCP 及び BCP-OH の血漿中濃度経時推移をそれぞれ、図 2.7.6.20-2、図 2.7.6.20-3 及び図 2.7.6.20-4 に示す。BCP の血漿中濃度推移のうち 2 例の被験者（被験者番号 22 及び 23）については、図 2.7.6.20-5 に示す。

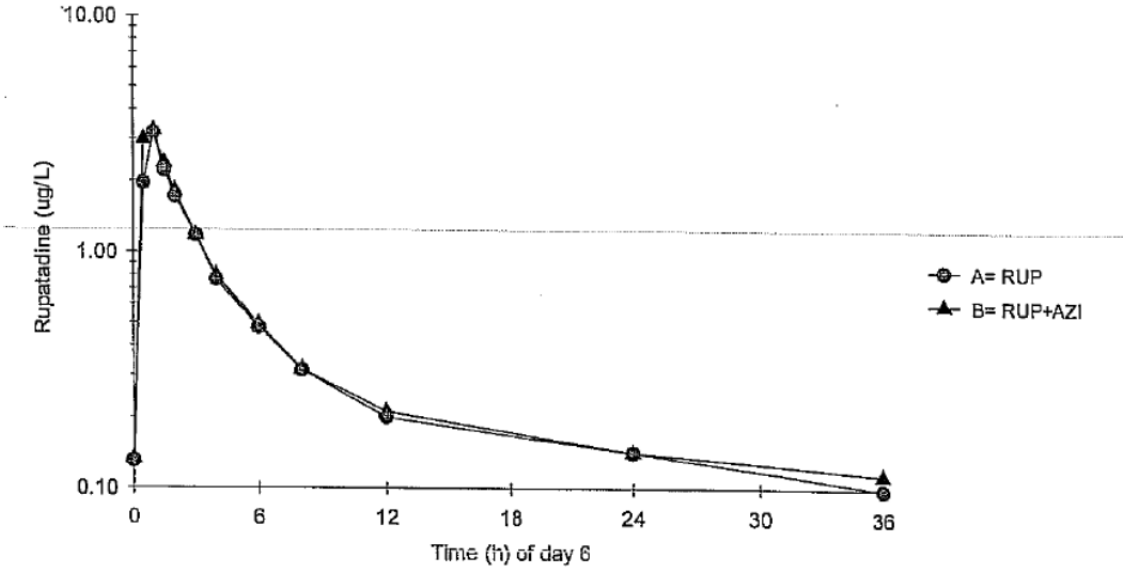


図 2.7.6.20-2　ルパタジンの血漿中濃度推移（24 例）

[5.3.3.4.4 Fig. 5 を引用]

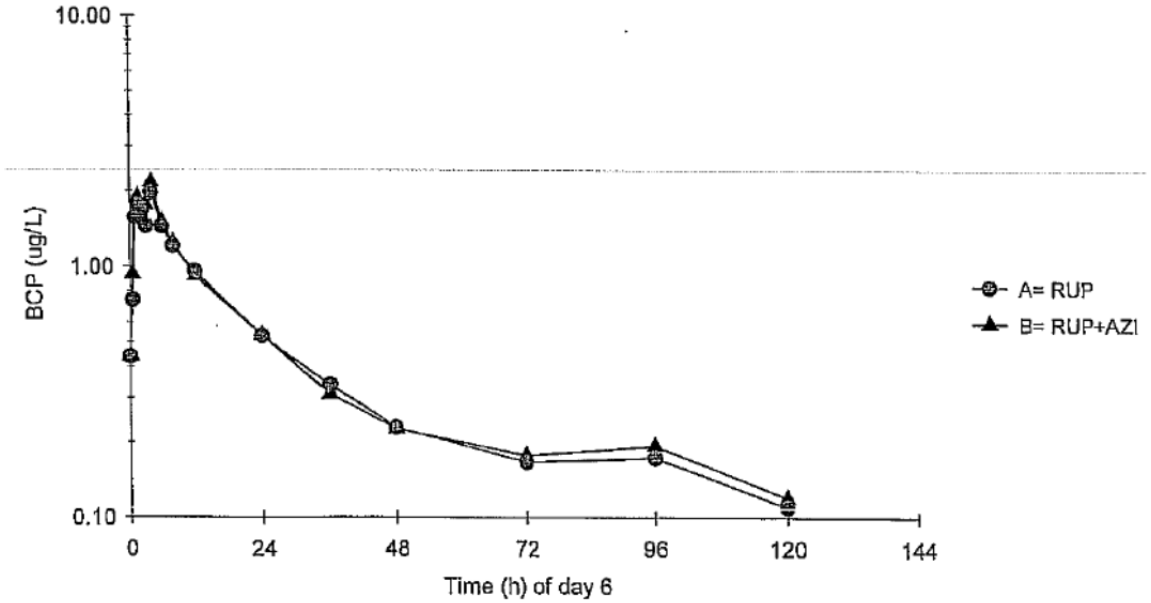


図 2.7.6.20-3　BCP の血漿中濃度推移（22 例）

[5.3.3.4.4 Fig. 5 を引用]

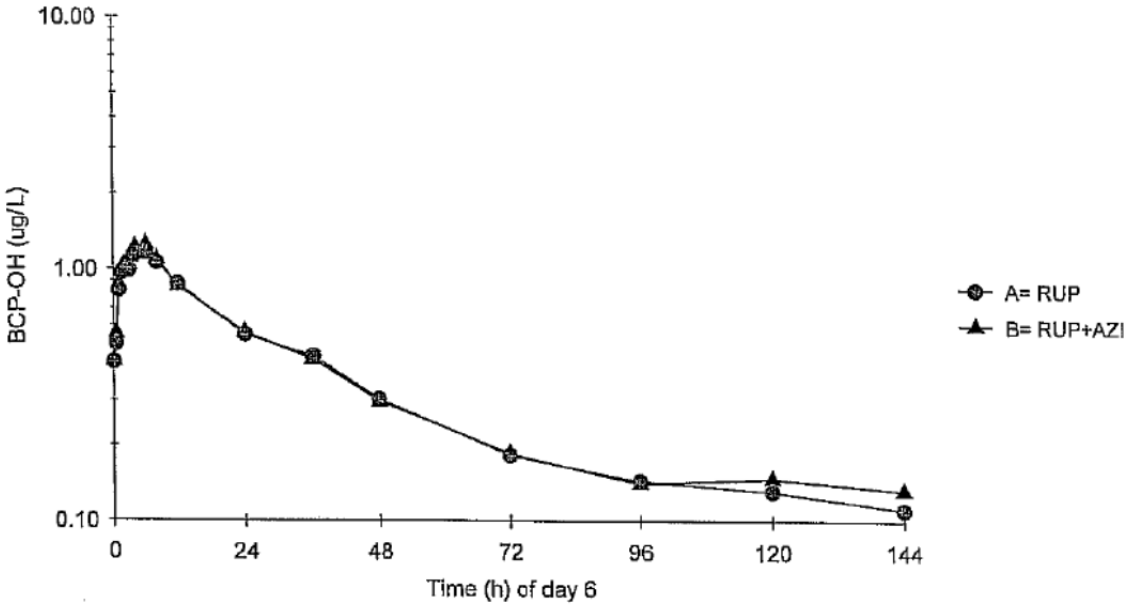


図 2.7.6.20-4 BCP-OH の血漿中濃度推移（24 例）

[5.3.3.4.4 Fig. 5 を引用]

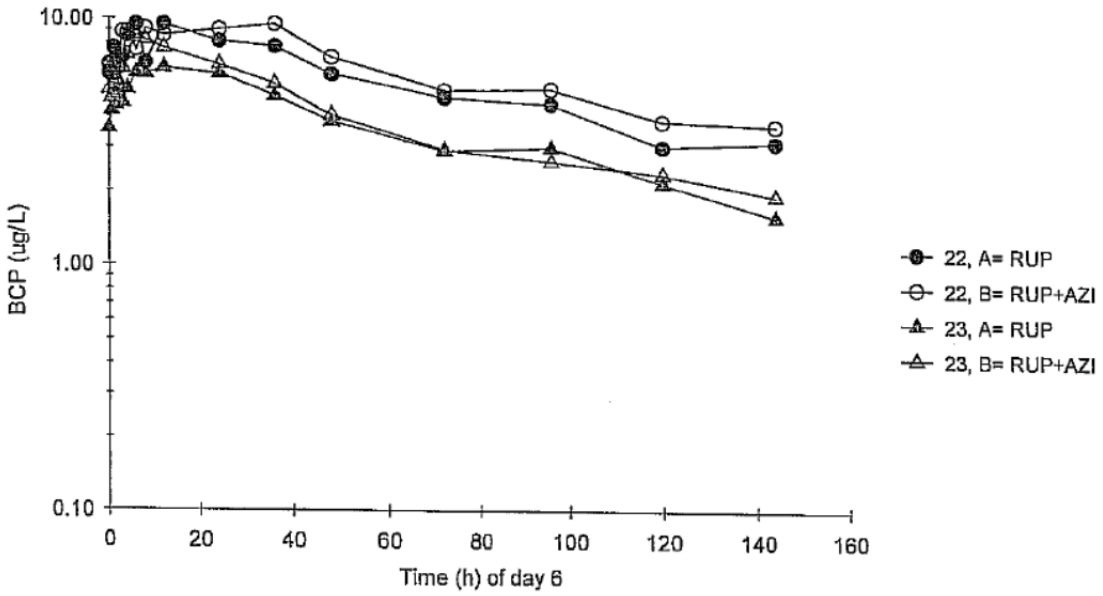


図 2.7.6.20-5 BCP の血漿中濃度推移（被験者番号 22 及び 23）

[5.3.3.4.4 Fig. 5 を引用]

② ルパタジン、BCP 及び BCP-OH の薬物動態パラメーター

ルパタジン、BCP 及び BCP-OH の薬物動態パラメーターを表 2.7.6.20-3、表 2.7.6.20-4 及び表 2.7.6.20-5 に示す。

ルパタジンの薬物動態パラメーターには、アジスロマイシン併用による影響は認められなかった。

BCP の薬物動態パラメーターのうち、アジスロマイシン併用によって MRT がわずかに減少した。

BCP-OH の薬物動態パラメーターのうち、アジスロマイシン併用によって C_{max} が増加した。

なお、2 例の被験者（被験者番号 22 及び 23）において、他の被験者とは異なる BCP 及び BCP-OH の薬物動態プロファイルが確認された。ルパタジン単独投与時、これらの被験者において、BCP の C_{max} は、他の被験者よりも高く、12 時間後（t_{max}）にそれぞれ 9.30 及び 6.30 µg/L であった。C_{min} 及び AUC_{0-t} についても高い値が認められた。CLss/F は、他の被験者よりも小さかった。

一方、BCP-OH の C_{max} は、他の被験者よりも低く、8 又は 12 時間後（t_{max}）にそれぞれ 0.23 及び 0.40 µg/L であった。C_{min} 及び AUC_{0-t} についても低い値が認められた。これらの C_{max} 及び AUC_{0-t} の変化は、遺伝子多型と関連するものと考えられるが、ルパタジン単独投与とアジスロマイシン併用投与の間には薬物動態パラメーターに有意差はなく、アジスロマイシンはこれらの被験者集団の薬物動態パラメーターには影響を及ぼさないものと考えられた。

表 2.7.6.20-3 ルパタジンの薬物動態パラメーター

パラメーター	ルパタジン単独投与 平均値（95%信頼区間） N = 24	ルパタジン／アジスロマイシン併用投与 平均値（95%信頼区間） N = 24	ANOVA
C_{max} （µg/L）	3.45 （2.72 - 4.18）	4.10 （2.93 - 5.27）	NS
t_{max} （h） [a]	1.00 （0.50 - 1.50）	0.75 （0.50 - 1.50）	NS
AUC_{0-t} （µg·h/L）	10.84 （8.69 - 12.98）	11.65 （8.80 - 14.50）	NS
$AUC_{0-\infty}$ （µg·h/L）	11.70 （9.14 - 14.26）	12.65 （9.34 - 15.95）	NS
C_{min} （µg/L）	0.14 （0.12 - 0.15）	0.13 （0.12 - 0.15）	NS
C_{avg} （µg/L）	0.45 （0.36 - 0.54）	0.49 （0.37 - 0.60）	NS
Vz/F （L/h）	8397.11 （7211.75 - 9582.47）	9004.76 （6583.51 - 11426.01）	NS
CLss/F （L/h）	1096.38 （915.46 - 1277.30）	1100.24 （883.95 - 1316.54）	NS
$t_{1/2}$ （h）	6.22 （4.81 - 7.64）	6.61 （4.89 - 8.33）	NS
MRT （h）	6.47 （5.59 - 7.36）	6.53 （5.41 - 7.65）	NS

a : t_{max} は、中央値及び範囲を表示し、ノンパラメトリック検定（Mann-Whitney U 検定）を行った。
S：有意差あり、NS：有意差なし

［5.3.3.4.4 Table 7 を改変］

表 2.7.6.20-4 BCP の薬物動態パラメーター

パラメーター	ルパタジン単独投与 平均値（95%信頼区間） N = 24	ルパタジン／アジスロマイシン併用投与 平均値（95%信頼区間） N = 24	ANOVA
C_{max} （μg/L）	2.69 （1.92 - 3.47）	2.97 （2.11 - 3.83）	NS
t_{max} （h） [a]	4.00 （1.00 - 12.00）	4.00 （1.00 - 36.00）	NS
AUC_{0-t} （μg·h/L）	36.88 （18.89 - 54.87）	39.13 （19.33 - 58.94）	NS
$AUC_{0-\infty}$ （μg·h/L）	111.03 （4.63 - 217.43）	131.52 （-3.35 - 266.39）	NS
C_{min} （μg/L）	0.79 （0.25 - 1.33）	0.86 （0.24 - 1.48）	NS
C_{avg} （μg/L）	1.54 （0.79 - 2.29）	1.63 （0.81 - 2.46）	NS
$t_{1/2}$ （h）	23.06 （16.91 - 29.21）	25.31 （14.45 - 36.16）	NS
MRT （h）	31.07 （20.25 - 41.90）	31.00 （17.48 - 44.53）	S p = 0.03

a : t_{max} は、中央値及び範囲を表示し、ノンパラメトリック検定（Mann-Whitney U 検定）を行った。
S：有意差あり、NS：有意差なし

［5.3.3.4.4 Table 8 を改変］

表 2.7.6.20-5 BCP-OH の薬物動態パラメーター

パラメーター	ルパタジン単独投与 平均値 (95%信頼区間) N = 24	ルパタジン／アジスロマイシン併用投与 平均値 (95%信頼区間) N = 24	ANOVA
C_{max} （μg/L）	1.28 （1.11 - 1.45）	1.38 （1.20 - 1.57）	S p = 0.01
t_{max} （h） [a]	6.00 （1.50 - 12.00）	6.00 （1.50 - 8.00）	NS
AUC_{0-t} （μg·h/L）	20.29 （17.63 - 22.96）	20.83 （18.32 - 23.33）	NS
$AUC_{0-\infty}$ （μg·h/L）	46.20 （40.64 - 51.76）	47.28 （41.48 - 53.08）	NS
C_{min} （μg/L）	0.42 （0.36 - 0.47）	0.42 （0.36 - 0.47）	NS
C_{avg} （μg/L）	0.85 （0.73 - 0.96）	0.87 （0.76 - 0.97）	NS
$t_{1/2}$ （h）	35.04 （27.03 - 43.05）	37.59 （24.56 - 50.62）	NS
MRT （h）	47.12 （34.24 - 60.00）	46.93 （34.42 - 61.45）	NS

a : t_{max} は、中央値及び範囲を表示し、ノンパラメトリック検定（Mann-Whitney U 検定）を行った。
S：有意差あり、NS：有意差なし

［5.3.3.4.4 Table 9 を改変］

③　ルパタジン及びアジスロマイシンの相互作用

ルパタジン単独投与時に対するアジスロマイシン併用投与時のルパタジン、BCP 及び BCP-OH のバイオアベイラビリティの要約を表 2.7.6.20-6 に示す。

ルパタジン、BCP 及び BCP-OH の AUC_{0-t} 及び C_{max} へのアジスロマイシン併用による明らかな影響はなかった。

また、ルパタジン単独及びアジスロマイシン併用のいずれにおいても、ルパタジンは速やかに吸収され、ルパタジンの t_{max} は、ルパタジン単独投与時に 1.00 h 及びアジスロマイシン併用投与時に 0.75 h であった。BCP 及び BCP-OH の t_{max} にアジスロマイシン併用による影響は認められず、BCP で 4.00 h、BCP-OH で 6.00 h であった。

ルパタジンは、臨床推奨用量のアジスロマイシンとの薬物相互作用の影響はないものと考えられた。

表 2.7.6.20-6　ルパタジン単独投与時に対するアジスロマイシン併用投与時の相対的バイオアベイラビリティ

測定物質	AUC_{0-t}		C_{max}	
	点推定値（%）	併用投与／単独投与の比（%）の90%信頼区間	点推定値（%）	併用投与／単独投与の比（%）の90%信頼区間
ルパタジン	103.1	90.9 - 116.9	111.3	91.1 - 136.1
BCP	102.9	96.1 - 110.1	109.3	99.6 - 119.8
BCP-OH	103.7	99.5 - 108.0	109.0	103.2 - 115.2

［5.3.3.4.4 Table 10 を改変］

4）　安全性の結果

①　有害事象

治験期間中に発現した有害事象一覧を表 2.7.6.20-7 に示す。

治験期間中に 5 例に 9 件の有害事象が発現した。このうち、2 例 2 件がルパタジン単独投与時、5 例 7 件がアジスロマイシン併用投与時に発現した。

重症度は、いずれの有害事象も軽度又は中等度であり、重度な有害事象はなかった。因果関係は、「なし」が 2 件、「おそらく関連なし」が 2 件、「関連あるかもしれない」が 5 件であった。

治験期間中に死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.20-7　有害事象一覧

被験者番号	SOC	PT	治療	投与後経過時間	重症度	因果関係	持続時間
04	神経系障害	頭痛	R＋A	6d 2h 30’	軽度	なし	10h
05	神経系障害	頭痛	R	1d 2h 20’	軽度	おそらく関連なし	8h 30’
	血液およびリンパ系障害	貧血	R＋A	投与後	軽度	なし	不明
	胃腸障害	不快感	R＋A	1h 20’	中等度	関連あるかもしれない	1d 4h
08	胃腸障害	下痢	R＋A	1d 9h 50’	軽度	関連あるかもしれない	6d 14h
	皮膚及び皮下組織障害	口唇炎	R＋A	1d 7h 50’	軽度	おそらく関連なし	2d 2h 30’
13	神経系障害	傾眠	R	6h 20’	軽度	関連あるかもしれない	3h
	胃腸障害	不快感	R＋A	1h 15’	軽度	関連あるかもしれない	2h
24	神経系障害	傾眠	R＋A	1h 59’	軽度	関連あるかもしれない	21h

R：ルパタジン錠
R＋A：ルパタジン錠＋アジスロマイシンカプセル

［5.3.3.4.4 Table 15 を改変］

② 心電図

投与 6 日目の QTc 間隔は、ルパタジン単独及びアジスロマイシン併用のいずれにおいても、投与 6 日目ベースライン又は投与前日と比較し、わずかな変動（延長／短縮）が認められた。2 例の被験者において、QTc 間隔が基準値外であったが、いずれもわずかな延長であり、臨床的に意義のあるものではなかった。その他の心電図の結果についても、臨床的に意義のあるものではなかった。

③ 臨床検査、バイタルサイン及び身体所見

治験期間中の臨床検査、バイタルサイン及び身体所見の変化は、臨床的に意義のあるものではなかった。

④ 安全性の結論

健康被験者にルパタジン単独投与又はアジスロマイシン併用投与でそれぞれ 6 日間投与した結果、心電図所見、特に QTc 間隔に臨床的に重要な変化は認められなかった。臨床検査及び身体所見についても臨床的に重要な異常は認められなかった。

治験実施中に重篤な有害事象は認められなかった。その他の有害事象が 9 件（ルパタジン単独投与時 2 件、アジスロマイシン併用投与時 7 件）発現したが、いずれも軽度又は中等度であり、因果関係別では「関連あるかもしれない」が 5 件（ルパタジン単独投与時 1 件、アジスロマイシン併用投与時 4 件）であった。

（3） 結論

アジスロマイシン併用投与によるルパタジン及び代謝物の薬物動態パラメーターへの影響は認められなかった。このことから、ルパタジン 10 mg と臨床推奨用量であるアジスロマイシンの併用は、ルパタジン及び代謝物の薬物動態プロファイルに有意な影響は与えないものと考えられた。

ルパタジン単独投与及びアジスロマイシン併用投与は、いずれも良好な忍容性を示した。有害事象、心電図、臨床検査においても臨床的に意義のある所見は認められなかった。

ルパタジン及び臨床推奨用量のアジスロマイシン併用投与において、若年層及び成人で用量調節は不要と考えられた。

2.7.6.21 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相互作用を評価する試験（試験番号 UR/FC[redacted]/I-03、資料番号 5.3.3.4.5、参考資料）

（1） 試験方法

試験課題名	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相互作用を評価する試験
試験番号	UR/FC[redacted]/I-03
目的	主要目的： ルパタジン及びケトコナゾールを単独又は併用で 7 日間反復経口投与したときの血漿中濃度を比較する。 副次目的： 心電図検査、臨床的忍容性を評価する。
試験デザイン	I 相、単施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー
被験者数	計画時：24 例 解析時：31 例（安全性）、24 例（薬物動態）
対象被験者	年齢が 18～40 歳、体重が女性 50~70 kg、男性 60～90 kg であり理想体重の±15%以内で、スクリーニング時及び投与直前の検査が正常な健康な男女
治験薬及び投与方法	ルパタジン（以下特段の記載のない限り、ルパタジン遊離塩基を示す） 剤型：10 mg 錠（フマル酸塩として 12.8 mg） 投与経路：経口投与 投与量：20 mg を 1 日 1 回投与 ロット番号：M01 ケトコナゾール 剤型：200 mg 錠 投与経路：経口投与 投与量：200 mg を 1 日 1 回投与 ロット番号：M01
試験方法	試験計画を表 2.7.6.21-1 に示す。 24 例の被験者をラテン方格法に基づき、3 期（組み入れ順）に無作為に割り付けた。各投与期間で、ルパタジン 20 mg を 1 日 1 回 7 日間、ケトコナゾール 200 mg を 1 日 1 回 7 日間、又はルパタジン 20 mg 及びケトコナゾール 200 mg を 1 日 1 回 7 日間絶食下にて投与した。
投与期間	各投与期は 7 日間とし、3 期間投与した。各投与期の間は、10 日間以上のウォッシュアウト期間を設定した。

評価項目及び評価方法	薬物動態： 薬物動態プロファイルは、反復投与終了後の 7 日目に評価した。ルパタジン及び主要な活性代謝物の血漿中濃度並びにケトコナゾールの血漿中濃度から下記の薬物動態パラメーターを算出した。 C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$ 及び AUC_{0-24} 安全性： 有害事象、身体検査、心電図検査、臨床検査値によって忍容性を評価した。
解析方法	Log C_{max}、log AUC 及び $t_{1/2}$ については、信頼区間を 90%として分散分析（$p>0.05$）及び 2 つの片側 t 検定を行った。t_{max} については、フリードマンのノンパラメトリック検定を行った。また、血漿中濃度及び全ての薬物動態パラメーターの記述統計量を算出した。 忍容性は、個々の被験者の結果に基づいて評価した。また、各治療群の記述統計量を算出した。
試験実施施設数	1 施設（フランス）
試験実施期間	最初の被験者の組入れ日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の被験者の組入れ日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

表 2.7.6.21-1 試験方法

Period		1	1 to 3													
Day	Screening day	Day 1	Day 1	Day 2 to Day 6	Day 7								Day 8	Day 9	Day 10	Post study visit
Time		T0	T0	T0	T0	T0.33	T0.67	T1	T2	T4	T6	T8	T12	T24	T48	T72	
Medication			X	X	X												
Blood sampling		X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Vital signs	X		X		X				X	X	X		X	X	X		X
ECG	X		X		X			X	X	X	X		X	X	X		X
Haematology	X																X
Biochemistry	X																X
Urinalysis	X																X
Drug screening	X																
Serology	X																

［5.3.3.4.5：9.5.1.1 項、9.5.2.2 項、9.5.2.3 項 Table を改変］

（2） 結果

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.21-1 に示す。

本治験では、31 例（男性 15 例、女性 16 例）の健康な被験者から同意を取得した。このうち、24 例が治験を完了した。治験中止に至った 7 例の内訳は、有害事象による中止が 4 例、同意撤回による中止が 2 例、十分な採血量を得られなかったための中止が 1 例であった。治験実施計画書からの逸脱は全て軽微なものであり、治験の実施に影響を与えるものはなかった。

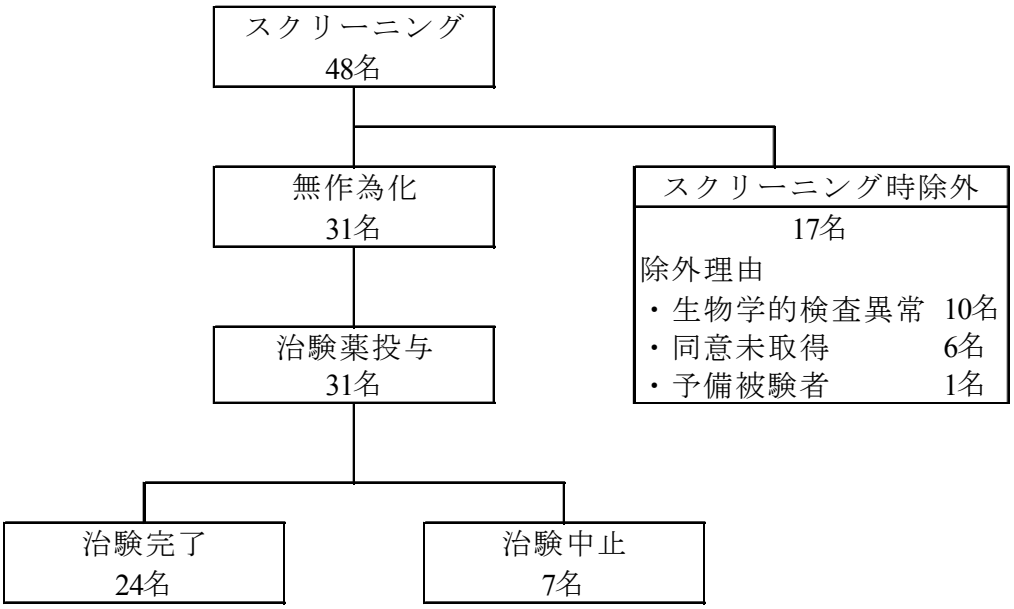


図 2.7.6.21-1　被験者の内訳

［5.3.3.4.5：10.1 項 Fig.を改変］

2） 人口統計学的特性

本治験の被験者は、男性が 15 例及び女性が 16 例であった。年齢（平均値 ± 標準偏差、以下同じ）は 25.9 ± 5.2 歳（範囲：18～39 歳）、体重は 64.2 ± 10.0 kg、身長は 170.5 ± 10.1 cm であった。

3） PK の結果

① ルパタジン、BCP、BCP-OH 及びケトコナゾールの血漿中濃度経時推移

ルパタジン（Treatment A）又はケトコナゾール（Treatment B）単独投与後、並びにルパタジン及びケトコナゾール併用（Treatment C）投与後のルパタジン、BCP、BCP-OH 及びケトコナゾールの血漿中濃度推移を図 2.7.6.21-2、図 2.7.6.21-3、図 2.7.6.21-4 及び図 2.7.6.21-5 に示す。

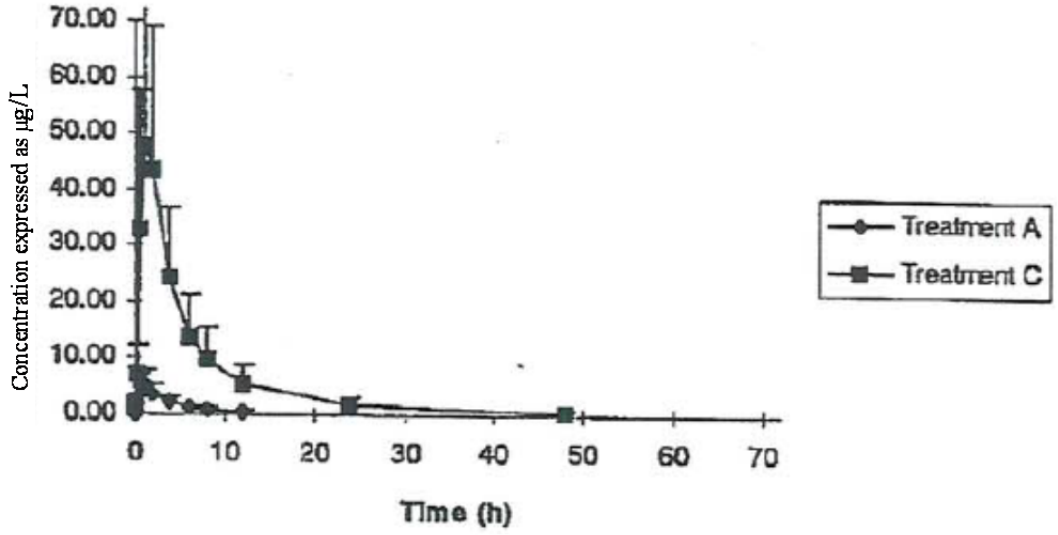


図 2.7.6.21-2 ルパタジンの血漿中濃度推移

[5.3.3.4.5：14.2.4.1 項 Fig.を改変]

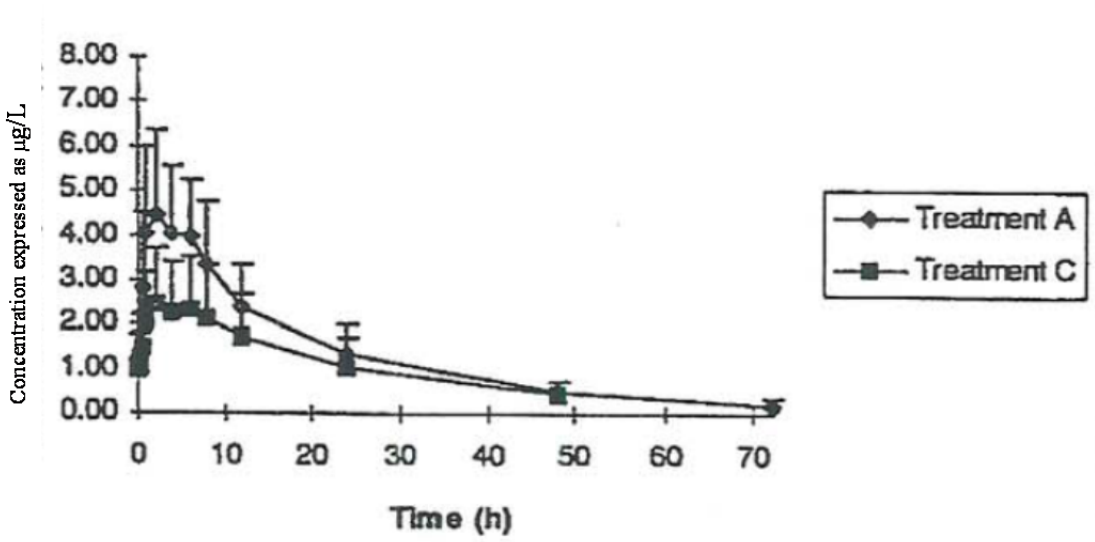


図 2.7.6.21-3 BCP の血漿中濃度推移

[5.3.3.4.5：14.2.4.2 項 Fig.を改変]

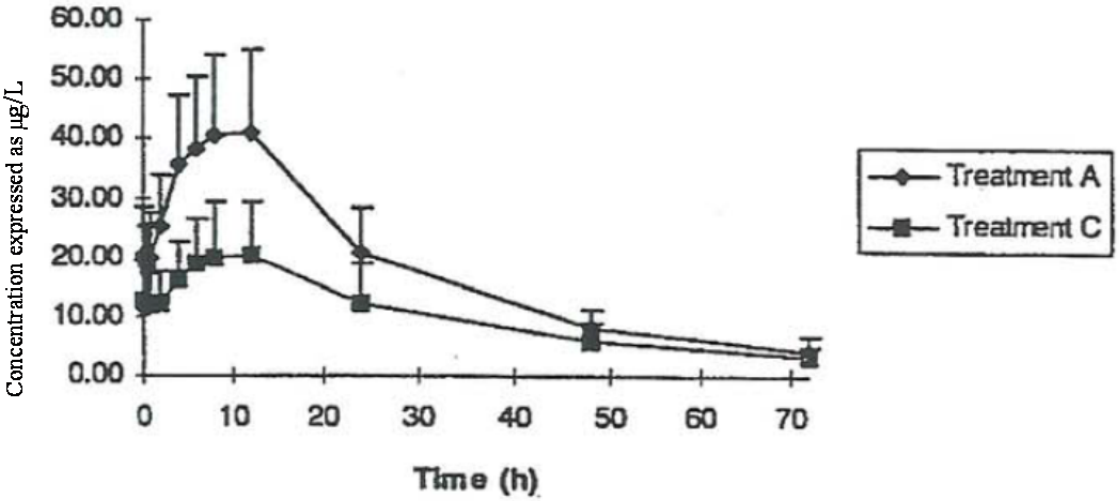


図 2.7.6.21-4　BCP-OH の血漿中濃度推移

［5.3.3.4.5：14.2.4.3 項 Fig.を改変］

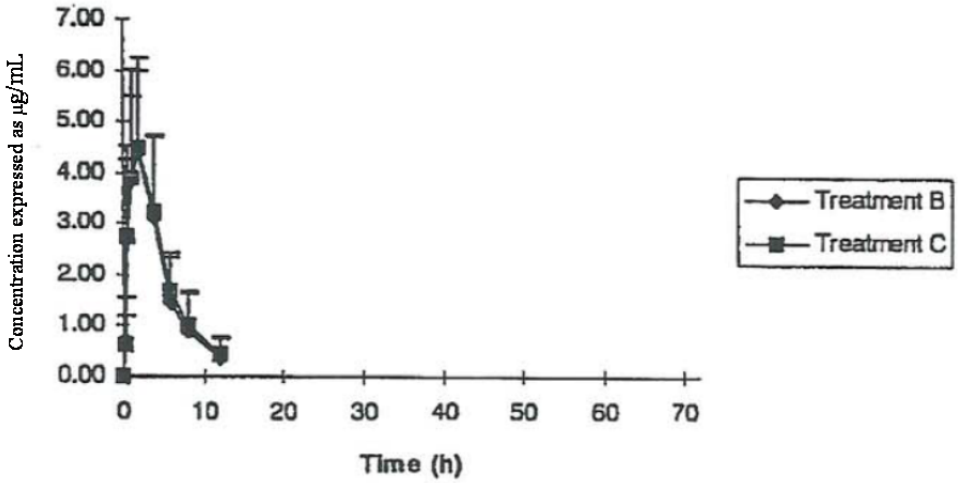


図 2.7.6.21-5　ケトコナゾールの血漿中濃度推移

［5.3.3.4.5：14.2.4.4 項 Fig.を改変］

② ルパタジン及びケトコナゾールの薬物相互作用

ルパタジン及びケトコナゾールの薬物相互作用によるルパタジン、BCP 及び BCP-OH、ケトコナゾールの薬物動態パラメーターに及ぼす影響を表 2.7.6.21-2、表 2.7.6.21-3、表 2.7.6.21-4 及び表 2.7.6.21-5 に示す。

ルパタジンとケトコナゾール併用により、ルパタジンの C_{max} 及び AUC_{0-24} は約 10 倍に増加し、$t_{1/2}$ 及び t_{max} についてもわずかに増加した。

BCP 及び BCP-OH の C_{max} 及び AUC_{0-24} は 30～40%低下した。

ケトコナゾールの薬物動態パラメーターにはルパタジン併用による影響は認められなかった。

表 2.7.6.21-2　ルパタジンの薬物動態パラメーターに及ぼすケトコナゾール併用の影響

	ルパタジン単独投与 平均値 ± 標準偏差	ルパタジン／ ケトコナゾール 併用投与 平均値 ± 標準偏差	ANOVA	併用投与／単独投与の比の 90%信頼区間
C_{max}　(ng/mL)	5.96 ± 2.44	52.98 ± 29.60	S p = 2.73E-18	6.46 - 10.57
t_{max} [a]　(h)	1.02 ± 0.70	1.45 ± 0.53	NS	—
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	23.20 ± 9.60	269.68 ± 146.57	S p = 1.37E-21	8.78 - 13.88
$t_{1/2}$　(h)	6.32 ± 4.40	10.03 ± 3.19	S p = 8.83E-4	—

生物学的同等性の参照 90%信頼区間：0.8 - 1.25
a：フリードマン検定
S：　有意差あり（p＜0.05）
NS：有意差なし（p＞0.05）

[5.3.3.4.5：11.6.1 項 Table を改変]

表 2.7.6.21-3　BCP の薬物動態パラメーターに及ぼすケトコナゾール併用の影響

	ルパタジン単独投与 平均値 ± 標準偏差	ルパタジン／ ケトコナゾール 併用投与 平均値 ± 標準偏差	ANOVA	併用投与／単独投与の比の 90%信頼区間
C_{max}　(ng/mL)	4.99 ± 1.86	2.69 ± 1.33	S p = 1.34E-7	0.44 - 0.62
t_{max} [a]　(h)	2.97 ± 2.23	3.75 ± 2.13	NS	—
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	64.46 ± 24.30 60.28	41.30 ± 23.01 36.42	S p = 2.98E-5	0.50 - 0.72
$t_{1/2}$　(h)	17.65 ± 3.63	18.93 ± 5.97	NS	—

生物学的同等性の参照 90%信頼区間：0.8 - 1.25
a：フリードマン検定
S：有意差あり（p＜0.05）
NS：有意差なし（p＞0.05）

[5.3.3.4.5：11.6.2 項 Table を改変]

表 2.7.6.21-4　BCP-OH の薬物動態パラメーターに及ぼすケトコナゾール併用の影響

	ルパタジン 単独投与 平均値 ± 標準偏差	ルパタジン／ ケトコナゾール 併用投与 平均値 ± 標準偏差	ANOVA	併用投与／単独投与の比の 90%信頼区間
C_{max}　(ng/mL)	46.70 ± 13.29	23.42 ± 10.94	S p = 4.58E-10	0.40 - 055
t_{max} [a]　(h)	9.25 ± 3.05	9.17 ± 4.41	NS	
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	805.95 ± 239.07	407.29 ± 177.58	S p = 1.08E-10	0.42 - 0.56
$t_{1/2}$　(h)	18.31 ± 3.28	23.03 ± 4.75	S p = 1.46E-5	

生物学的同等性の参照 90%信頼区間：0.8 - 1.25
a：フリードマン検定
S：有意差あり（p＜0.05）
NS：有意差なし（p＞0.05）

[5.3.3.4.5：11.6.3 項 Table を改変]

表 2.7.6.21-5　ケトコナゾールの PK パラメーターに及ぼすルパタジン併用の影響

	ケトコナゾール単独投与 平均値 ± 標準偏差	ルパタジン／ケトコナゾール併用投与 平均値 ± 標準偏差	ANOVA	90%信頼区間
Cmax　(ng/mL)	4.6 ± 1.6	4.7 ± 1.8	NS	0.81 - 1.21
tmax a　(h)	1.7 ± 0.88	1.7 ± 0.72	NS	－
AUC0-24 (ng·h/mL)	24 ± 13	25 ± 13	NS	0.80 - 1.34
t1/2　(h)	2.6 ± 0.93	2.9 ± 0.84	NS	－

生物学的同等性の参照 90%信頼区間：0.8 - 1.25
a：フリードマン検定
S：有意差あり（p＜0.05）
NS：有意差なし（p＞0.05）

［5.3.3.4.5：11.6.4 項 Table を改変］

4)　安全性の結果

①　有害事象

ルパタジン投与期間に発現した有害事象一覧を表 2.7.6.21-6 に示す。

ルパタジン投与期間に 13 例に 17 件の有害事象が発現した。このうち、8 例 8 件はルパタジン単独投与時（Treatment A）、6 例 9 件はケトコナゾール併用投与時（Treatment C）に発現した。

重度の有害事象がルパタジン単独投与時（Treatment A）に 1 件（歯膿瘍）及びケトコナゾール併用投与時（Treatment C）に 1 件（頭痛）発現したが、いずれも因果関係は「おそらく関連なし」と判定された。その他の事象は軽度又は中等度であった。

因果関係は、「おそらく関連なし」が 11 件及び「関連あるかもしれない」が 6 件であった。

本治験実施中に死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.21-6　ルパタジン投与期間に発現した有害事象一覧

被験者番号	有害事象名	重症度	処置	転帰	因果関係	治療期
3	頭痛	軽度	併用薬使用	回復	おそらく関連なし	Treatment A
	頭痛	軽度	なし	回復	おそらく関連なし	Treatment C
	頭痛	軽度	併用薬使用	回復	おそらく関連なし	Treatment C
4	頭痛	軽度	なし	回復	おそらく関連なし	Treatment A
5	歯膿瘍	重度	併用薬使用	回復	関連あるかもしれない	Treatment A
8	頭痛	軽度	なし	回復	おそらく関連なし	Treatment C
13	気管支炎	中等度	併用薬使用	回復	おそらく関連なし	Treatment C
17	頭痛	中等度	なし	回復	おそらく関連なし	Treatment C
	頭痛	重度	なし	回復	おそらく関連なし	Treatment C
19	頭痛	中等度	なし	回復	関連あるかもしれない	Treatment A
26	心窩部痛	軽度	なし	回復	関連あるかもしれない	Treatment A
27	気管支炎	中等度	併用薬使用	回復	おそらく関連なし	Treatment A
28	下痢	中等度	なし	回復	関連あるかもしれない	Treatment C
	腹痛	中等度	なし	回復	関連あるかもしれない	Treatment C
29	狭心症	中等度	併用薬使用	回復	おそらく関連なし	Treatment A
30	心窩部痛	軽度	なし	回復	関連あるかもしれない	Treatment A
31	下痢	軽度	なし	回復	関連あるかもしれない	Treatment C

［5.3.3.4.5：12.2.2 項 Table を改変］

② 臨床検査、バイタルサイン、心電図及び身体所見

ルパタジン投与期間に、臨床検査、バイタルサイン及び身体所見に臨床的に重要な異常は認められなかった。

1 例で 1 期（Treatment C）7 日目及び 2 期（Treatment A）7 日目の PQ 間隔に異常値（＜120 msec）が認められたが、その他の被験者の心電図所見に臨床的に重要となるものは認められなかった。

③ 安全性の結論

主な有害事象は、中枢及び末梢の神経障害（頭痛）であった。頭痛は、ケトコナゾールの併用時に、ルパタジンの単独投与時より発現頻度が高かった。頭痛については、ルパタジン及びケトコナゾールの投与によって起こることが知られている。

ルパタジンの投与中に、5 例が有害事象のため併用薬を使用したが、いずれも治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」と判断された有害事象であった。

ベースラインからのバイタルサインの変化に、臨床的に重要な所見は認められなかった。他の安全性の評価についても、治験責任医師等により、正常かつベースラインと同様であると判断された。

以上、ルパタジン単独及びケトコナゾール併用投与の安全性は良好であった。

（3） 結論

- ルパタジンの C_{max} 及び AUC は、ケトコナゾールの併用により約 10 倍に増加し、t_{max} 及び $t_{1/2}$ もわずかに増加した。
- 他の試験と同様の結果が得られたため、$t_{1/2}$ のわずかな延長は、血中濃度の増加によって排泄が影響を受けたと考えられた。
- 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時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。
- 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。
- 治験実施中に重篤な有害事象は認められなかった。

以上のことから、ケトコナゾールは、ルパタジンの肝初回通過効果を阻害することが示唆された。ルパタジン及びケトコナゾールの併用は、安全性に問題は認められないものの、薬物相互作用が強く現れることが明らかであり、併用は注意を有する。

2.7.6.22 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]、資料番号 5.3.3.4.6、参考資料）

（1） 試験方法

試験課題名	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]
目的	健康被験者を対象に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。
試験デザイン	I 相、単施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー
被験者数	計画時：24 例 解析時：24 例（男性 14 例、女性 10 例）
対象被験者	年齢が 18～45 歳、BMI が 19～27 kg/m^2、試験開始前の検査において正常又は臨床的に重要な異常がない健康な男女
治験薬及び投与方法	ルパタジン（以下特段の記載のない限り、ルパタジン遊離塩基を示す） 剤型：10 mg 錠（フマル酸塩として 12.8 mg） 投与経路：経口投与 投与量：10 mg を 1 日 1 回 ロット号：V002 フルオキセチン 剤型：20 mg カプセル 投与経路：経口投与 投与量：20 mg を 1 日 3 回投与（Day 1）及び 60 mg を 1 日 1 回投与（Day 2～8） ロット番号：V001
試験方法	試験計画を表 2.7.6.22-1 及び表 2.7.6.22-2 に示す。 本治験は、非盲検、2 期クロスオーバー試験で行われ、各投与の間は、少なくとも 14 日間のウォッシュアウト期間を設定した。 治験薬は、10 時間以上の絶食後に 240 mL の水と共に服用した。 被験者は、投与 3 時間後に朝食をとった。水は、投与後 2 時間は摂取禁止とし、その後は自由に摂取した。その後、6 時間後に昼食、10 時間後に軽食を適宜とることとした。

投与期間	1 期では、ルパタジン 10 mg を 1 日 1 回、4 日間投与した。 2 期では、フルオキセチンを 1 日 60 mg、8 日間投与した（Day 1：20 mg を 1 日 3 回、Day 2～8 : 60 mg を 1 日 1 回）。加えて、Day 5、6、7、8 にルパタジン 10 mg を併用投与した。投与期間の間に少なくとも 14 日間のウォッシュアウト期間を設定した。各投与期間の最後の投薬から 144 時間をフォローアップ期間とした。
評価項目及び評価方法	主要評価項目： ルパタジン及びその代謝物の血漿中濃度は、最終投与後に測定し、以下の薬物動態パラメーターを算出した。 $AUC_{0-\tau}$、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、t_{max}、C_{min}、K_{el}、λ_z、$t_{1/2}$、Vz/F、CL/F、MRT 心電図： QTc 副次的評価項目： 身体所見、臨床検査値（血液学検査及び生化学検査）、有害事象
解析方法	薬物動態： 各被験者の血漿濃度の薬物動態パラメーターは、ノンコンパートメント解析により算出した。また、これらの薬物動態パラメーターの算術平均値、標準偏差、標準誤差、変動係数、中央値、最大値、最小値、幾何平均を算出した。薬物動態パラメーターとして C_{max}、C_{avg}、$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-\tau}$、Vz/F、CLss/F、$t_{1/2}$、MRT、t_{min}、PTF を評価した。 主要な薬物動態パラメーターは、被験者と投与群を共変量とした対数変換データを使用した ANOVA を用いて比較した。t_{max} については、ノンパラメトリック検定（Wilcoxon の符号付順位検定）を使用し、治験薬の影響を評価した。$p \leqq 0.05$ を有意とした。 バイオアベイラビリティは、ANOVA で得られた残差と自由度を用いて、ルパタジン単剤及びフルオキセチン併用における対数変換後の AUC_{0-t} と C_{max} の 90%信頼区間で比較した。 忍容性： 各治療期の治験薬投与前後で得られた臨床評価（心電図、バイタルサイン）及び臨床検査結果（血液学検査、生化学検査）は、要約統計量（平均値、標準偏差、最小値、最大値、中央値）を求め、一覧にした。自覚症状（有害事象）を評価した。
試験実施施設数	1 施設（スペイン）

試験実施期間	最初の被験者の投薬開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の被験者の投薬完了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

表 2.7.6.22-1 試験計画（ルパタジン単剤）

	Scr	Day -1		Period I																	Wash-out
			1st Dose	2nd/3rd Dose	4th Dose																
			Baseline	0h	0h	0.5 h	1 h	1.5 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h	36 h	48 h	72 h	96 h	120 h	144 h	
Demographic Data	X																					
Inclusion Exclusion	X																					
Physical examination / weight	X	X																				
Concomitant medication	X	X	X	X	X																	
Adverse events				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Hematology	X	X																				
Biochemistry	X	X																				
Urinalysis / β-HCG	X	X																				
Toxicology	X	X																				
Serology	X																					
ECG	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Randomized			X																			
Drug			X	X																		
PK				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

Note: On day -1 ECG recordings were performed at baseline, 0.5 h, 1 h, 1.5 h, 2h, 4 h, 6 h, 8 h, 12 h, 24 h.

［5.3.3.4.6 Fig. 2 を改変］

表 2.7.6.22-2　試験計画（ルパタジン ＋ フルオキセチン併用）

	Day -1	Period II																		End
		1st Dose	2/3/4/5/6/7 Dose	8th Dose																
		Basal	0 h	0 h	0.5 h	1 h	1.5 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h	36 h	48 h	72 h	96 h	120 h	144 h	
Demographic Data																					
Inclusion Exclusion																					
Physical examination / weight	X																				X
Concomitant medication	X	X	X	X																	
Adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hematology	X																				X
Biochemistry	X																				X
Urinalysis / β-HCG	X																				
Toxicology	X																				
Serology																					
ECG	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X
Randomized																					
Drug		X	X	X																	
PK			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

Note: On day -1 ECG recordings were performed at baseline, 0.5 h, 1 h, 1.5 h, 2h, 4 h, 6 h, 8 h, 12 h, 24 h.

［5.3.3.4.6 Fig. 3 を改変］

（2） 結果

1） 被験者の内訳

45 例の被験者の適格性を評価し、このうち 25 例の被験者が無作為化され、24 例の被験者が試験を完了した。1 例の被験者が、2 期開始前の薬物スクリーニング検査において陽性であったため、除外された。重大な治験実施計画書からの逸脱はなかった。

2） 人口統計学的特性及びベースライン時の特性

試験を完了した被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.22-3 に示す。

その他ベースライン時の特性（既往歴、身体所見、循環器系パラメーター、バイタルサイン、心電図、併用治療及び臨床検査）について、臨床的に重要な所見はなかった。

表 2.7.6.22-3 人口統計学的特性

項目	平均値（標準偏差）	中央値（最小値 - 最大値）
年齢（歳）	26.50（5.64）	25.00（20.00 - 40.00）
体重（kg）	66.77（10.43）	68.75（52.00 - 90.00）
身長（cm）	170.00（8.27）	170.00（152.00 - 191.00）
BMI（kg/m^2）	23.02（2.39）	22.95（19.00 - 27.00）

［5.3.3.4.6 Table 1 を改変］

3） 薬物動態の結果

① ルパタジン、BCP（UR-12790）及び BCP-OH（UR-12788）の血漿中濃度経時推移

ルパタジン単独及びフルオキセチン併用時の、ルパタジン、BCP 及び BCP-OH の血漿中濃度推移を図 2.7.6.22-1、図 2.7.6.22-2 及び図 2.7.6.22-3 に示す。

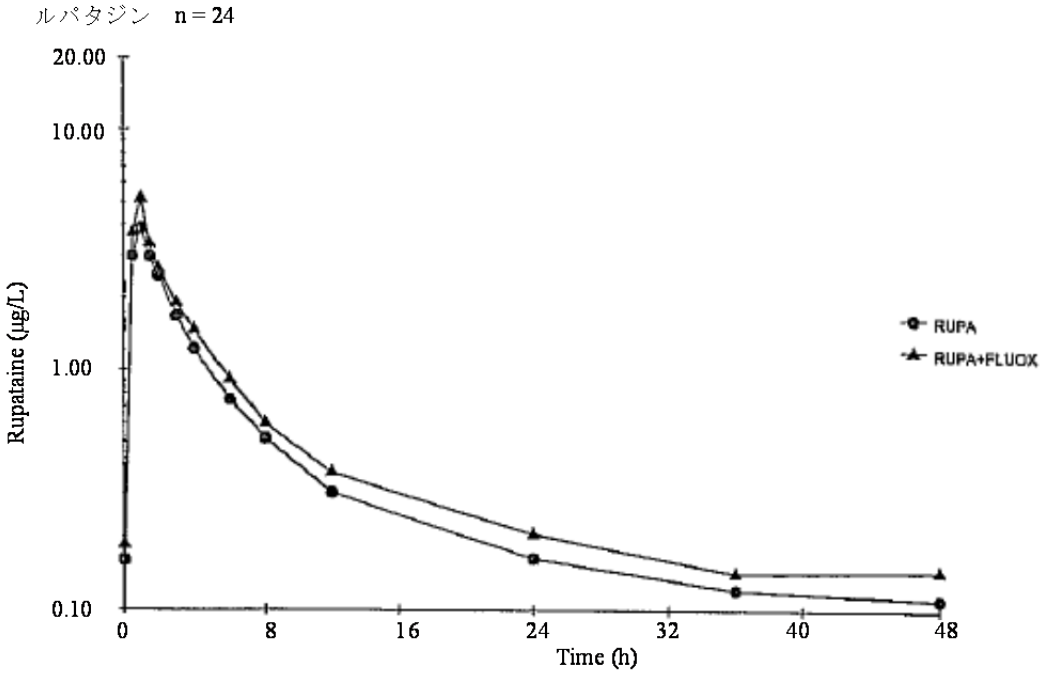


図 2.7.6.22-1 ルパタジン単独及びフルオキセチン併用時のルパタジンの血漿中濃度推移

[5.3.3.4.6 Fig. 6 を改変]

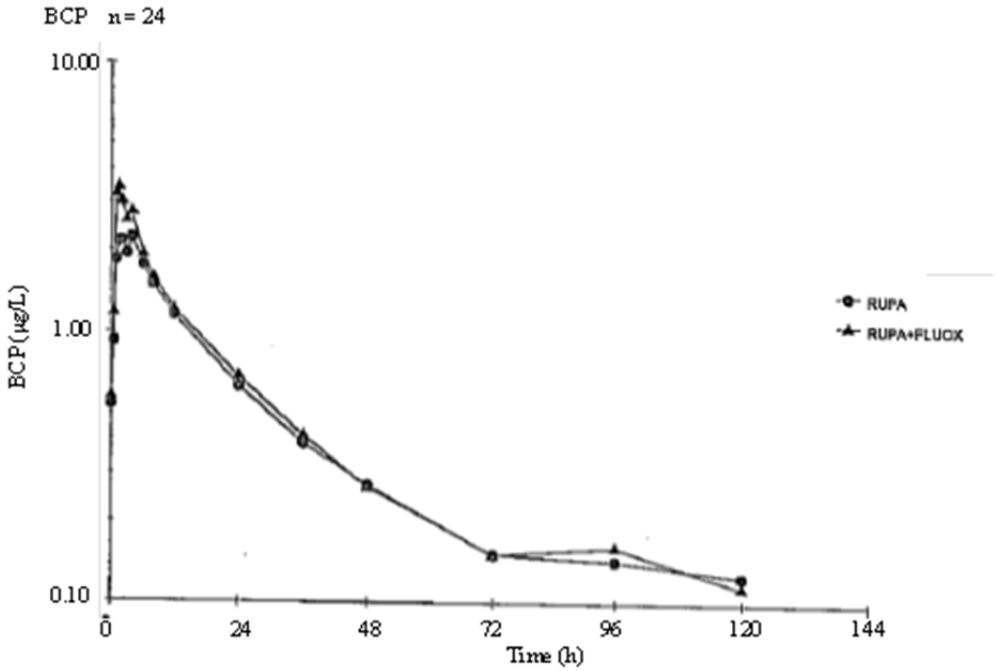


図 2.7.6.22-2 ルパタジン単独及びフルオキセチン併用時の BCP の血漿中濃度推移

[5.3.3.4.6 Fig. 6 を改変]

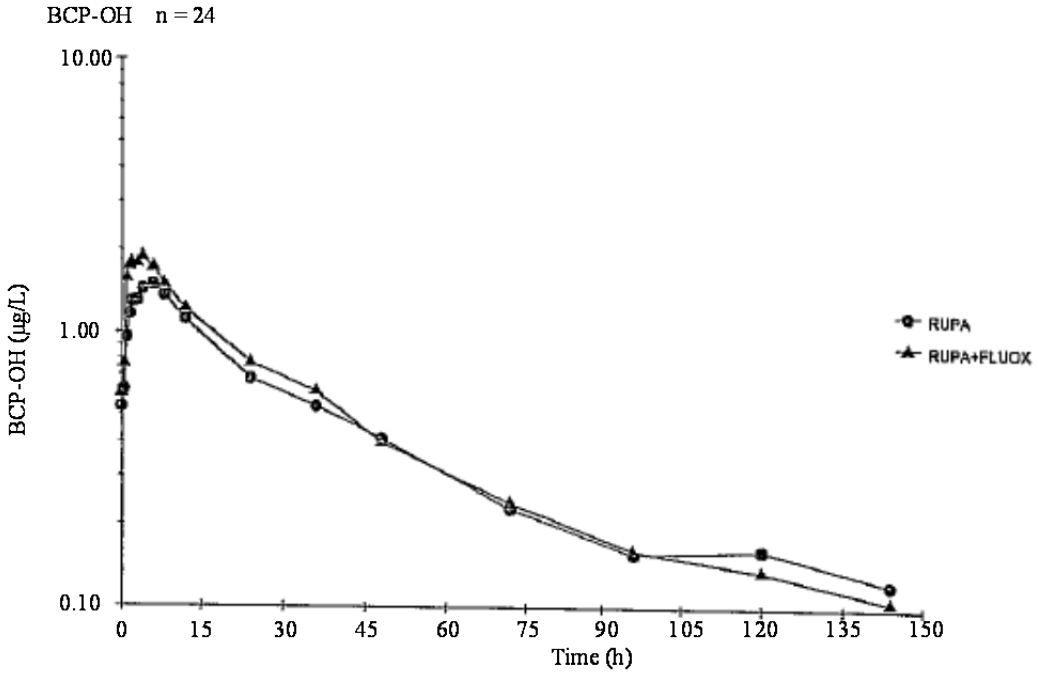


図 2.7.6.22-3　ルパタジン単独及びフルオキセチン併用時の BCP-OH の血漿中濃度推移

［5.3.3.4.6 Fig. 6 を改変］

② ルパタジン、BCP 及び BCP-OH の薬物動態パラメーター

ルパタジン単独及びフルオキセチン併用時のルパタジン、BCP 及び BCP-OH の薬物動態パラメーターを表 2.7.6.22-4、表 2.7.6.22-5 及び表 2.7.6.22-6 に示す。

ルパタジンでは、CLss/F を除く全ての薬物動態パラメーターが軽度な増加を示し、平均値で C_{min} は 20.0%、$t_{1/2}$ は 37.8%増加した。CLss/F の平均値のみ、-17.2%の減少を示した。ANOVA の結果、C_{max}、$AUC_{0-\tau}$、$AUC_{0-\infty}$、C_{avg}、CLss/F、$t_{1/2}$、MRT について有意差が認められた（$P<0.05$）が、C_{min} 及び Vz/F には有意差はなかった。

BCP については、ルパタジンとフルオキセチン併用投与により、本代謝物の曝露量に関連する全てのパラメーターがわずかな増加を示した。C_{max}、$AUC_{0-\tau}$、$AUC_{0-\infty}$、C_{min}、C_{avg} については、フルオキセチン併用時にわずかに高くなった。それらの上昇幅は、C_{min} の 7.5%から C_{max} の 46.6%であった。$t_{1/2}$ と MRT については、それぞれ-10.6%と-14.2%のわずかな減少を示した。分散分析の結果、C_{max}、$AUC_{0-\tau}$、C_{avg}、MRT、$t_{1/2}$ について有意差が認められた（$P<0.05$）が、C_{min} 及び $AUC_{0-\infty}$ には有意差はなかった。

BCP-OH に関しては、ルパタジンとフルオキセチン併用投与により、BCP と同様の効果が見られた。本代謝物の曝露量に関連するパラメーターが軽度な増加を示し、C_{max}、$AUC_{0-\tau}$、$AUC_{0-\infty}$、C_{min}、C_{avg} については、フルオキセチン併用時にわずかに高くなった。それらの上昇幅は、$AUC_{0-\infty}$ の 8.7%から C_{max} の 28.4%であった。$t_{1/2}$ と MRT については、それぞれ-9.3%と-9.0%のわずかな減少を示した。分散分析の結果、C_{max}、$AUC_{0-\tau}$、$AUC_{0-\infty}$、C_{min}、C_{avg}、MRT について有意差が認められた（$P<0.05$）が、$t_{1/2}$ には有意差はなかった。

表 2.7.6.22-4　ルパタジンの薬物動態パラメーター

パラメーター	ルパタジン単独 平均値（95%信頼区間）	ルパタジンと フルオキセチン併用 平均値（95%信頼区間）	変化率（%）
t_{max} （h） [a]	1.00 （0.50 - 3.00）	1.00 （0.50 - 1.00）	—
C_{max} （μg/L）	4.74 （3.67 - 5.80）	5.75 （4.73 - 6.77）	21.3 [b]
$AUC_{0-\tau}$ （μg·h/L）	16.22 （13.20 - 19.15）	19.62 （15.57 - 23.67）	21.0 [b]
$AUC_{0-\infty}$ （μg·h/L）	18.12 （14.63 - 21.61）	23.35 （18.06 - 28.63）	28.9 [b]
C_{min} （μg/L）	0.15 （0.13 - 0.17）	0.18 （0.14 - 0.21）	20.0
C_{avg} （μg/L）	0.68 （0.55 - 0.80）	0.82 （0.65 - 0.99）	20.6 [b]
Vz/F （L）	8381.69 （6529.94 - 10233.44）	10055.06 （7422.54 - 12687.57）	20.0
CLss/F （L/h）	739.51 （590.41 - 888.61）	612.43 （502.92 - 721.94）	-17.2 [b]
$t_{1/2}$ （h）	8.50 （7.08 - 9.93）	11.71 （9.79 - 13.63）	37.8 [b]
MRT （h）	8.27 （7.29 - 9.24）	10.17 （8.90 - 11.45）	23.0 [b]

a：中央値（範囲）、b：p＜0.05：有意差あり

［5.3.3.4.6 Table 4 を改変］

表 2.7.6.22-5　BCP の薬物動態パラメーター

パラメーター	ルパタジン単独 平均値（95%信頼区間）	ルパタジンと フルオキセチン併用 平均値（95%信頼区間）	変化率（%）
t_{max} （h） [a]	2.00 （1.00 - 8.00）	1.50 （1.00 - 4.00）	-
C_{max} （μg/L）	2.62 （2.30 - 2.93）	3.84 （3.16 - 4.53）	46.6 [b]
$AUC_{0-\tau}$ （μg·h/L）	30.20 （27.22 - 33.19）	35.06 （29.60 - 40.51）	16.1 [b]
$AUC_{0-\infty}$ （μg·h/L）	49.06 （43.38 - 54.73）	53.40 （43.77 - 63.03）	8.8
C_{min} （μg/L）	0.53 （0.46 - 0.60）	0.57 （0.44 - 0.71）	7.5
C_{avg} （μg/L）	1.26 （1.13 - 1.38）	1.46 （1.23 - 1.69）	15.9 [b]
$t_{1/2}$ （h）	21.45 （18.72 - 24.17）	19.17 （17.01 - 21.33）	-10.6 [b]
MRT （h）	24.50 （22.35 - 26.66）	21.03 （18.85 - 23.22）	-14.2 [b]

a：中央値（範囲）、b：p＜0.05：有意差あり

［5.3.3.4.6 Table 5 を改変］

表 2.7.6.22-6　BCP-OH の薬物動態パラメーター

パラメーター	ルパタジン単独 平均値（95%信頼区間）	ルパタジンと フルオキセチン併用 平均値（95%信頼区間）	変化率（%）
t_{max} （h） [a]	6.00 （1.00 - 12.00）	4.00 （1.00 - 8.00）	—
C_{max} （μg/L）	1.62 （1.44 - 1.81）	2.08 （1.80 - 2.37）	28.4 [b]
$AUC_{0-\tau}$ （μg·h/L）	25.86 （22.97 - 28.75）	30.34 （26.61 - 34.08）	17.3 [b]
$AUC_{0-\infty}$ （μg·h/L）	58.73 （49.95 - 67.51）	63.82 （55.38 - 72.27）	8.7 [b]
C_{min} （μg/L）	0.53 （0.46 - 0.60）	0.59 （0.50 - 0.68）	11.3 [b]
C_{avg} （μg/L）	1.08 （0.96 - 1.20）	1.26 （1.11 - 1.42）	16.7 [b]
$t_{1/2}$ （h）	33.89 （29.80 - 37.98）	30.74 （28.13 - 33.35）	-9.3
MRT （h）	40.67 （37.69 - 43.66）	37.01 （34.03 - 40.00）	-9.0 [b]

a：中央値（範囲）、b：p＜0.05：有意差あり

［5.3.3.4.6 Table 6 を抜粋］

③　薬物相互作用

ルパタジンとフルオキセチンの薬物相互作用の結果を表 2.7.6.22-7 に示す。

ルパタジン単独投与及びフルオキセチン併用投与におけるバイオアベイラビリティは、対数変換した C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の平均値と 90%信頼区間を用いて比較した。ルパタジンの対数変換した C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の平均値は増加を示し、C_{max} の点推定値は 128.1%であり、$AUC_{0-\tau}$ の点推定値は 120.0%であった。

BCP の対数変換した C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の平均値は軽度な増加を示し、C_{max} の点推定値は 142.0%であり、AUC_{0-t} の点推定値は 112.4%であった。

BCP-OH の対数変換した C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の平均値は増加を示し、C_{max} の点推定値は 126.2%であり、$AUC_{0-\tau}$ の点推定値は 116.2%であった。

表 2.7.6.22-7　ルパタジン単独投与及びフルオキセチンと併用投与した場合のルパタジン及び代謝物の相対バイオアベイラビリティ

	$AUC_{0-\tau}$		C_{max}	
	点推定値　（%）	90%信頼区間	点推定値　（%）	90%信頼区間
ルパタジン	120.0	105.5 - 136.4	128.1	107.8 - 152.3
BCP	112.4	103.1 - 122.5	142.0	127.6 - 158.1
BCP-OH	116.2	109.5 - 123.4	126.2	118.1 - 134.8

［5.3.3.4.6 Table 7 を改変］

4）　安全性の結果

①　有害事象

本試験中に発生した有害事象一覧を表 2.7.6.22-8 に示す。

本試験期間中に 22 例に 66 件の有害事象が発現した。7 件の有害事象がルパタジン単独投与時、21 件がフルオキセチン投与時、38 件がルパタジンとフルオキセチン併用投与時に発現した。

重症度は、軽度が 48 件、中等度が 18 件であり、重度な有害事象はなかった。因果関係は、「なし」が 2 件、「おそらく関連なし」が 9 件、「関連あるかもしれない」が 19 件、「おそらく関連あり」が 36 件であった。本試験では死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.22-8　有害事象一覧（1/2）

被験者番号	SOC	PT	治験薬	投与後経過時間	重症度	因果関係	持続時間
01	神経系障害	浮動性めまい	F	Day 2 + 7h	軽度	関連あるかもしれない	30’
	胃腸障害	悪心	F	Day 4 + 1h 30’	軽度	おそらく関連あり	2h
	胃腸障害	消化不良	R + F	Day 6 + 1h	軽度	おそらく関連あり	45’
	神経系障害	傾眠	R + F	Day 7 + 30’	軽度	関連あるかもしれない	14h 30’
02	神経系障害	中期不眠症	F	Day 4 + 15h 26’	軽度	おそらく関連あり	6h 30’
	神経系障害	中期不眠症	R + F	Day 5 + 15h 35’	軽度	おそらく関連あり	6h 45’
	精神障害	不安	R + F	Day 6 + 3h 50’	軽度	関連あるかもしれない	4h
	傷害、中毒及び処置合併症	開放創	R	Day 4 + 1h 58’	軽度	おそらく関連なし	-
05	神経系障害	傾眠	R + F	Day 6 + 8h 20’	中等度	おそらく関連あり	3h
06	胃腸障害	心窩部不快感	F	Day 2 + 14h	軽度	おそらく関連なし	1h 30’
	神経系障害	傾眠	R + F	Day 6+8h	軽度	おそらく関連あり	2h
	神経系障害	傾眠	R + F	Day 6+8h	軽度	おそらく関連あり	6h
	神経系障害	初期不眠症	R + F	Day 10 + 15h	中等度	関連あるかもしれない	2h
07	神経系障害	傾眠	R + F	Day 6 + 8h	中等度	関連あるかもしれない	4h
08	神経系障害	傾眠	R + F	Day 5 + 8h	中等度	関連あるかもしれない	3h
	神経系障害	落ち着きのなさ	R + F	Day 6 + 21h	中等度	おそらく関連あり	45’
	胃腸障害	口内乾燥	R + F	Day 7 + 7h	軽度	関連あるかもしれない	4h
	神経系障害	落ち着きのなさ	R + F	Day 11 + 12h	中程度	おそらく関連あり	2h
9R	胃腸障害	心窩部不快感	R + F	Day 1 + 1h	軽度	関連あるかもしれない	2h
10	神経系障害	頭痛	R + F	Day -1	軽度	関連なし	5h
	胃腸障害	悪心	F	Day 3 + 1h 20’	中等度	おそらく関連あり	3h
	神経系障害	振戦	F	Day 3 + 20’	中等度	おそらく関連あり	14h
	胃腸障害	悪心	F	Day 4 + 1h 20’	中等度	おそらく関連あり	3h
	神経系障害	振戦	F	Day 4 + 10’	中等度	おそらく関連あり	23h 15’
	胃腸障害	悪心	R + F	Day 5 + 1h 20’	中等度	おそらく関連あり	2h
	神経系障害	振戦	R + F	Day 5 + 5’	中等度	おそらく関連あり	23h 15’
	神経系障害	傾眠	R + F	Day 5 + 5h 20’	中等度	おそらく関連あり	3h
	胃腸障害	口内乾燥	R + F	Day 7 + 22h 40’	軽度	関連あるかもしれない	9h
11	神経系障害	頭痛	R	Day -1	軽度	関連なし	3h
	胃腸障害	下痢	F	Day 3	軽度	関連あるかもしれない	2. depositions

R：ルパタジン錠剤、F：フルオキセチンカプセル, R + F：ルパタジン錠剤 + フルオキセチンカプセル

表 2.7.6.22-8　有害事象一覧（2/2）

被験者番号	SOC	PT	治験薬	投与後経過時間	重症度	因果関係	持続時間
12	感染症及び寄生虫症	インフルエンザ	R	Day 2 + 10h 30’	軽度	おそらく関連なし	2 days 2h
	胃腸障害	心窩部不快感	F	Day 4 + 1h 20’	軽度	関連あるかもしれない	1h
	一般・全身障害及び投与部位の状態	無力症	R + F	Day 5 + 30’	軽度	関連あるかもしれない	+22h 30’
	精神障害	神経過敏	R + F	Day 6 + 1h 30’	軽度	おそらく関連あり	8h
	傷害、中毒及び処置合併症	外傷後疼痛	R + F	Day 12 + 12h	軽度	おそらく関連なし	30’
13	胃腸障害	悪心	R + F	Day 5 + 1h 20’	軽度	おそらく関連あり	5h
14	神経系障害	中期不眠症	F	Day 3 + 15h 40’	軽度	おそらく関連あり	7h 15’
	神経系障害	中期不眠症	F	Day 4 + 15h 50’	軽度	おそらく関連あり	7h 15’
	神経系障害	中期不眠症	R + F	Day 5 +15h 40’	軽度	おそらく関連あり	7h 15’
15	神経系障害	頭痛	R	Day 3 + 22h	軽度	関連あるかもしれない	7h
	胃腸障害	悪心	F	Day 3 + 1h 10’	軽度	おそらく関連あり	14h
	胃腸障害	悪心	F	Day 4 + 1h 10’	軽度	おそらく関連あり	14h
	胃腸障害	悪心	R + F	Day 5 + 1h 08’	軽度	おそらく関連あり	14h
16	神経系障害	傾眠	R + F	Day 5 + 9h	軽度	関連あるかもしれない	23h
17	神経系障害	傾眠	R	Day 2 + 10h	軽度	関連あるかもしれない	13h
	神経系障害	不眠症	R + F	Day 6 + 15h	軽度	おそらく関連あり	8h
18	神経系障害	傾眠	R	Day 2 + 8h	軽度	関連あるかもしれない	2h
	胃腸障害	下痢	F	Day 1 + 50’	軽度	関連あるかもしれない	2 depositions
	神経系障害	不眠症	R + F	Day 6 + 15h	軽度	おそらく関連あり	8h
19	神経系障害	頭痛	F	Day 2 + 3h	中等度	おそらく関連なし	20h
	神経系障害	頭痛	F	Day 3 + 10h	中等度	おそらく関連なし	5h
	感染症及び寄生虫症	扁桃炎	R + F	Day 6 + 5h	中等度	おそらく関連なし	1 day 19h
	神経系障害	頭痛	R + F	Day 8 + 22h	中等度	関連あるかもしれない	8h 30’
	感染症及び寄生虫症	精巣炎	R + F	+8 days	中等度	おそらく関連なし	12 days
20	胃腸障害	悪心	F	Day 2 12h 30’	軽度	おそらく関連あり	4h
	胃腸障害	悪心	R + F	Day 5 12h 20’	軽度	おそらく関連あり	2h
	胃腸障害	悪心	R + F	Day 6 + 1h 30’	軽度	おそらく関連あり	1h
	神経系障害	不眠症	R + F	Day 6 + 14h 20’	軽度	おそらく関連あり	9h
21	神経系障害	中期不眠症	R + F	Day 6 + 14h 40’	軽度	おそらく関連あり	9h
22	神経系障害	傾眠	R	Day 3 + 7h 10’	軽度	関連あるかもしれない	2h
23	胃腸障害	悪心	F	Day 1 + 7h	軽度	おそらく関連あり	7h
	胃腸障害	悪心	F	Day 2 + 9h	軽度	おそらく関連あり	6h
	胃腸障害	悪心	R + F	Day 5 + 1h	軽度	おそらく関連あり	13h 30’
	胃腸障害	悪心	R + F	Day 6 + 1h	軽度	おそらく関連あり	13h
24	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咽頭痛	F	Day 1 + 5h 10’	軽度	おそらく関連なし	1 day 10’
	胃腸障害	悪心	R + F	Day 5 + 20’	軽度	おそらく関連あり	3h 20’

R：ルパタジン錠剤、F：フルオキセチンカプセル, R + F：ルパタジン錠剤 + フルオキセチンカプセル

［5.3.3.4.6 Table 12 を改変］

② 心電図

各期の投与開始日の前日に測定したQTc間隔について、ルパタジン単独投与開始前のベースライン値（標準偏差）は384.92（1.99）msec、フルオキセチン併用投与開始前では380.69（6.03）msecであった。測定終了までの間にベースラインからわずかな変動があったが、臨床的な関連はないと判断された。

各期の最終投与日に測定したQTc間隔について、ルパタジン単独投与後では379.23（1.63）msec、フルオキセチン併用投与開始後では384.96（3.19）msecであった。測定終了までにベースラインからわずかな変動があったが、臨床的な関連はないと判断された。

.

③ 臨床検査、身体所見

臨床検査（血液学検査及び生化学検査）の結果について、投与開始前に比べ試験終了時にわずかな変動があったが、臨床的に重要な異常は認められなかった。身体所見についても臨床的に重要な異常はなかった。

（3） 結論

ルパタジン、BCP及びBCP-OHの血漿中濃度及びAUCは、ルパタジン単独投与時に比べフルオキセチン併用投与時にわずかに上昇した。ルパタジンの対数変換後のAUC_{0-t}は、フルオキセチン併用投与時にルパタジン単独投与時の120%に増加した。

ルパタジン、BCP及びBCP-OHの各パラメーターの上昇から、フルオキセチンはCYP3A4を中程度に阻害している可能性がある。ルパタジンのCLss/Fの低下及び$t_{1/2}$の上昇は、CYP3A4とその他のアイソザイムによるルパタジンの代謝の阻害に起因すると考えられた。

フルオキセチンの併用投与によりルパタジン、BCP及び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。

ルパタジン単独投与及びフルオキセチン併用投与は、いずれも良好な忍容性を示した。心電図検査、有害事象、臨床検査の結果からも臨床的に関連のある変化はなかった。

2.7.6.23 健康被験者にルパタジン10 mgとミダゾラム7.5 mgを絶食下で併用投与したときの薬物動態を評価する、非無作為化、非盲検、単回投与試験（試験番号 DC01/RUP/I/[redacted]、資料番号 5.3.3.4.7、参考資料）

（1） 試験方法

試験課題名	健康被験者にルパタジン 10 mg とミダゾラム 7.5 mg を絶食下で併用投与したときの薬物動態を評価する、非無作為化、非盲検、単回投与試験
試験番号	DC01/RUP/I/[redacted]
目的	主要目的 ルパタジン投与時のミダゾラムの C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ を指標として、ルパタジンフマル酸塩（ルパタジンとして 1 錠 10 mg を 1 日 1 回投与）とミダゾラム（1 錠 7.5 mg を 1 日 1 回投与）併用時の薬物動態パラメーターを評価する。 副次目的 ・ミダゾラム単独及びミダゾラムとルパタジン併用投与時の他の薬物動態パラメーターを評価する。 ・Day 3 のルパタジン単独投与時の未変化体及び代謝物（BCP、BCP-OH、UR-12766、UR-12767 及び UR-12783）の薬物動態パラメーターを評価する。 ・ミダゾラム及びルパタジンの単独及び併用投与時の安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	I 相、単施設、非盲検
被験者数	計画時：18 例 解析時：18 例
対象被験者	主要な組入れ基準 年齢が 18～45 歳、BMI が 18.5～28 kg/m^2、試験開始前の検査において重要な疾患を有しない健康な男女

治験薬及び投与方法	ルパタジン（以下特段の記載のない限り、ルパタジン遊離塩基を示す） 剤型：10 mg 錠（フマル酸塩として 12.8 mg） 投与経路：経口投与 投与量：10 mg を 1 日 1 回投与 ロット番号：1405 ミダゾラム塩酸塩（以下、ミダゾラム） 剤型：7.5 mg 錠 投与経路：経口投与 投与量：7.5 mg を 1 日 1 回投与 ロット番号：1405
試験方法	試験計画を表 2.7.6.23-1 に示す。 本試験は 1～3 期から構成され、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。
投与期間	12 日間
評価項目及び評価方法	主要評価項目： Day 12 にルパタジンを併用したときのミダゾラムの薬物動態パラメーター［C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$（対数変換）］から算出した 90%信頼区間を Day 1 にミダゾラムを単回投与したときの薬物動態パラメーターと比較した。 副次評価項目： Day 1 及び Day 12 のミダゾラムの薬物動態パラメーター：C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、t_{max}、CL/F、Vd/F、$t_{1/2}$、MRT 及び K_{el} Day 3 のルパタジン及び代謝物の薬物動態パラメーター：C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-24}、t_{max}、CL/F、Vd/F、$t_{1/2}$、MRT 及び K_{el} 安全性： 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、心電図

解析方法	主要評価項目： ミダゾラムを単独及びミダゾラムとルパタジンを併用投与したときの薬物動態について、C_{max}、AUC_{0-t}及び$AUC_{0-\infty}$を変数としてANOVAを行った。90%信頼区間を算出し、t検定（片側）により群間比較を行った。有意水準は5%とした。 副次評価項目： ミダゾラム単独群の薬物動態パラメーター（t_{max}、CL/F、Vd/F、$t_{1/2}$、MRT及びK_{el}）及びルパタジンと代謝物の薬物動態パラメーター（C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-24}、t_{max}、CL/F、Vd/F、$t_{1/2}$、MRT及びK_{el}）はWinNonlin.Pro（ver. 2.1以上）を用いて算出した。 定量的変数（血圧及び心拍数）は記述的分析を行い、定性的変数は頻度を算出した。
試験実施施設	1施設（スペイン）
試験実施期間	最初の被験者の投与日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の被験者の完了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

表 2.7.6.23-1 試験計画（1/3）

Period 1

Experimental Day	Screening	Day -1 (-12h)	Basal	Day 1 Rx	+0.5 h	+1 h	+2 h	+4 h	+6 h	+8 h	+10 h	+12 h	+13 h	+16 h	+24h
Rupatadine （240 mL water）															
Midazolam （240 mL water）				X											
Hospital Admission		X													
Biochemistry/Haemathology	X														
Drug screening	X	X													
Serology	X														
Physical Examination	X														
β-HCG	X	X													
ECG	X														X
Vital Signs	X		X									X			X
Standard Meals								X	X		X		X		
Blood Sampling （2.2 mL） Midazolam levels			X		X	X	X	X	X	X		X		X	
Urinary Sampling															
Faecal Sampling															
Discharge															X

表 2.7.6.23-1 試験計画（2/3）

Period 2

Experimental Day	Day -1 (-12h)	Basal	Day 1[a] Rx	+0.5 h	+1 h	+1.5 h	+2 h	+3 h	+4 h	+6 h	+8 h	+10 h	+12 h	+13 h	+16 h	+24 h	+36 h	+48 h	+72 h	+96 h	+120 h
Rupatadine （240 mL water）			X																		
Midazolam （240 mL water）																					
Hospital Admission	X																				
Biochemistry/Haemathology																					
Drug screening	X																				
Serology																					
Physical Examination																					
β-HCG	X																				
ECG																					
Vital Signs		X			X		X		X	X	X					X					
Standard Meals									X	X		X		X		X					
Blood Sampling （4.5 mL） Rupatadine levels		X		X	X	X	X	X	X	X	X		X			X	X	X	X	X	X
Urinary Sampling			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Faecal Sampling													X	X	X	X	X	X			
Discharge																		X			

a：ミダゾラム初回投与後 3 日目

表 2.7.6.23-1 試験計画（3/3）

Period 3

Experimental Day	Day -1 (-12 h)	Basal	Day 1[a] Rx	+0.5 h	+1 h	+2 h	+4 h	+6 h	+8 h	+10 h	+12 h	+13 h	+16 h	+24 h EoSVisit[b]
Rupatadine （240 mL water）			X											
Midazolam （240 mL water）			X											
Hospital Admission	X													
Biochemistry/Haemathology														
Drug screening	X													
Serology														
Physical Examination														
β-HCG	X													
ECG														X
Vital Signs		X			X	X	X	X	X		X			X
Standard Meals							X	X		X		X		
Blood Sampling （2.2 mL） Midazolam levels		X		X	X	X	X	X	X		X		X	
Urinary Sampling														
Faecal Sampling														
Discharge														X

a：ミダゾラム初回投与後 8～11 日目にルパタジン 10 mg を 1 日 1 回単独投与し、ミダゾラム初回投与後 12 日目にルパタジン 10 mg とミダゾラム 7.5 mg を 1 日 1 回併用投与した。

b：EoS（End-of-study visit）

［5.3.3.4.7：9.5.1 項 Table を改変］

（2） 結果

1） 被験者の内訳

① 被験者の内訳

治験期間中、18 例（男性 9 例、女性 9 例）に治験薬が投与され、全例が治験を完了した。薬物相互作用及び安全性／忍容性の解析は全例を対象とした。

② 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの重大な逸脱はなかった。

③ 人口統計学的特性

治験薬が投与された被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.23-2 に示す。

表 2.7.6.23-2 治験薬が投与された被験者の人口統計学的特性

	例	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
年齢（歳）	18	25.94	5.63	23.50	20	38
体重（kg）	18	66.46	10.96	62.75	54	90
BMI（kg/m^2）	18	22.98	2.22	22.50	20.10	27.40

［5.3.3.4.7：14.1 項 Table を改変］

2） ミダゾラムの薬物相互作用の結果

① ルパタジン併用時及び非併用時のミダゾラムの血漿中濃度

ルパタジン併用時（3 期）及び非併用時（1 期）のミダゾラムの血漿中濃度推移を図 2.7.6.23-1 に示す。

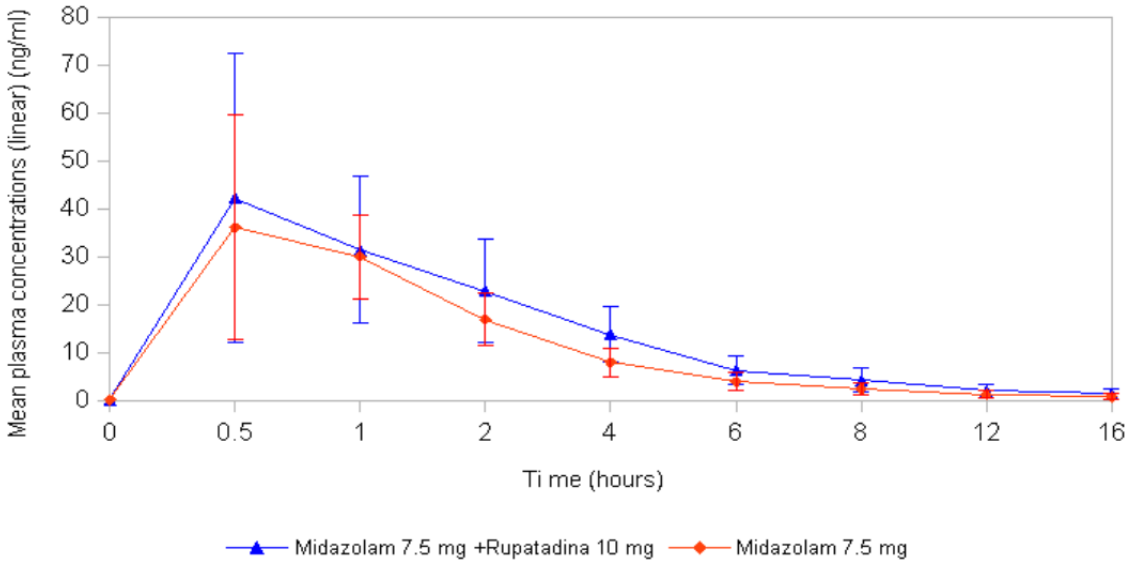


図 2.7.6.23-1　ルパタジン併用時（3 期）及び非併用時（1 期）
のミダゾラムの血漿中濃度推移

［5.3.3.4.7 Fig. 4 を引用］

② ルパタジン併用時及び非併用時のミダゾラムの薬物動態パラメーター

ルパタジン併用時及び非併用時のミダゾラムの薬物動態パラメーターの 3 期／1 期比を表 2.7.6.23-3 に示す。

ANOVA を用いて対数変換後の薬物動態パラメーターを解析した結果、$AUC_{0\text{-}16}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ では有意差が認められた（p = 0.0001）。C_{max} では有意差はなかった（p = 0.11）。

表 2.7.6.23-3　ミダゾラムの薬物動態パラメーターの 3 期／1 期比

主要評価項目	3 期／1 期比（%）（n = 18）	90%信頼区間
Ln $AUC_{0\text{-}16}$ （ng·h/mL）	136.2	123.45 - 150.22
Ln $AUC_{0\text{-}\infty}$ （ng·h/mL）	136.9	124.58 - 150.46
Ln C_{max} （ng/mL）	119.9	99.24 - 144.94

［5.3.3.4.7 Table 6 を改変］

ルパタジン併用時及び非併用時のミダゾラムの薬物動態パラメーターを表 2.7.6.23-4 に示す。

Day 1 のミダゾラム 7.5 mg 単回投与時、t_{max} は 0.5～1 h（中央値 : 0.5 h）の範囲であり、C_{max}［平均値（標準偏差）、以下同じ］は 42.44（18.8）ng/mL で、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$はそれぞれ 103.20（35.6） ng·h/mL 及び 108.02（39.77）ng·h/mL であった。

Day 12 のミダゾラム 7.5 mg とルパタジン 10 mg 併用投与時、t_{max} は 0.5～4 h（中央値 : 0.5 h）であり、C_{max}［平均値（標準偏差）、以下同じ］は 51.68（22.96）ng/mL、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$はそれぞれ 139.01（44.85）ng·h/mL 及び 146.56（51.24）ng·h/mL であった。

表 2.7.6.23-4　ミダゾラム併用時及び非併用時のミダゾラムの薬物動態パラメーター

パラメーター	非併用時 （ミダゾラム 7.5 mg） 算術平均（標準偏差） 中央値［最小値 - 最大値］	併用時 （ルパタジン 10 mg＋ミダゾラム 7.5 mg） 算術平均（標準偏差） 中央値［最小値 - 最大値］
主要評価項目		
AUC_{0-t} （ng·h/mL）	103.2031 （35.6448） 104.4035 [37.1053 - 173.0045]	139.0124 （44.8537） 142.4678 [59.5373 - 218.9110]
$AUC_{0-\infty}$ （ng·h/mL）	108.0234 （39.7795） 106.9525 [38.2825 - 195.4508]	146.5620 （51.2408） 147.9267 [61.1735 - 251.5328]
C_{max} （ng/mL）	42.4402 （18.7860） 37.8570 [19.5630 - 94.2780]	51.6871 （22.9277） 48.7050 [18.1570 - 111.7620]
副次評価項目		
t_{max} （h）	0.6944 （0.2508） 0.5000 [0.5000 - 1.000]	1.0278 （0.9310） 0.5000 [0.5000 - 4.000]
$t_{1/2}$ （h）	4.1633 （1.0723） 4.2390 [2.0473 - 6.0188]	3.8411 （0.9839） 3.5886 [2.0608 - 5.7921]
K_{el} （1/h）	0.1792 （0.0553） 0.1635 [0.1152 - 0.3386]	0.1924 （0.0522） 0.1933 [0.1197 - 0.3363]
Vd/F （L）	487.7615 （295.2166） 382.8681 [234.1968 - 1459.7888]	316.1826 （148.6134） 283.2354 [177.5485 - 726.8513]
Cl/F（L/h）	81.0241 （37.8682） 70.3069 [38.3728 - 195.9117]	58.2901 （23.5084） 50.7010 [29.8172 - 122.6021]
MRT	3.8516 （0.9661） 3.6476 [2.3234 - 6.4166]	4.2525 （1.6244） 3.9295 [2.6629 - 9.2345]

［5.3.3.4.7 Table 4 を改変］

③　バイアスの評価

ミダゾラムの AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} について、性別を因子とし ANOVA を実施した。

投与と性別の交互作用を検討するため、本試験で得られた全データを用いてミダゾラムの AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} を解析した結果、性差に起因するミダゾラム単独投与と併用投与間の有意差はなかった。

④　薬物相互作用の結論

薬物相互作用評価の結果、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} においてルパタジンとミダゾラムの薬物動態学的相互作用が示された。

ミダゾラムとルパタジン併用投与時の Ln $AUC_{0-\infty}$及び Ln AUC_{0-t} は、ミダゾラム単独投与時と比較して高かった。これらは EMA ガイドライン [5.4.17)] 推奨閾値である 125%を超える値であったことから、ルパタジンは CYP3A4 を軽度に阻害すると考えられた。

ミダゾラムとルパタジン併用投与時の Ln C_{max} は、ミダゾラム単独投与時と比較して高かったが、90%信頼区間の平均値は 125%よりも低く、1 を含んでいた。しかし、90%信頼区間上限値は 125%よりも高かった。

ミダゾラムの Ln AUC_{0-t}、Ln $AUC_{0-\infty}$及び Ln C_{max} において、ANOVA での性差に起因するミダゾラム単独投与と併用投与間の有意差はなかった。

3） 安全性の結果

① 有害事象

本治験において、重篤な有害事象は報告されなかった。

TEAE は、18 例中 4 例に 4 件（頭痛 3 件、咽喉痛 1 件）に報告され、全例が後遺症なく回復した。軽度の頭痛 1 件を除いて、重症度は全て中等度であった。全ての TEAE は治験薬との因果関係があるかもしれないと判断され、最も多く見られた因果関係の否定できない TEAE は頭痛（3 例：16.7%）であった。中等度の頭痛 2 例（ルパタジン単独投与及びミダゾラムとルパタジン併用投与の各 1 例）及び咽喉痛 1 例（ルパタジン単独投与）にアセトアミノフェンが投与された。

② バイタルサイン、心電図、臨床検査値

臨床的に重要と考えられる変化は認められなかった。

（3） 結論

- ルパタジン併用投与後のミダゾラムの血漿中濃度は、ミダゾラム単独投与後と比較し、高く推移した。
- EMA ガイドライン [5.4.17)] によると、ルパタジンは「軽度の阻害作用を有する」に分類された。
- ルパタジン 10 mg 単回及び反復投与、並びにミダゾラム 7.5 mg とルパタジン 10 mg 併用投与における安全性に特段の問題は見られなかった。

2.7.6.24 健康成人被験者に新規の H1 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、資料番号 5.3.4.1.1、参考資料）

（1） 試験方法

試験課題名	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
目的	主要目的 · ルパタジン単回経口投与後の忍容性を評価する。 副次目的 · 治験薬及び代謝物の血漿中濃度を測定し、薬物動態パラメーターを算出する。 · 治験薬の皮内ヒスタミン及び PAF 誘発性皮膚発赤の抑制効果を評価する。
試験デザイン	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
被験者数	計画時：18 例 解析時：19 例
対象被験者	主要な組入れ基準 18～45 歳の健康男性で、理想体重の±15%以内であり、血液学、生化学及び尿検査結果が基準値内若しくは基準値外であっても臨床的に重要ではなく、12 誘導心電図で正常と判断され、ヒスタミン及び PAF の皮内投与に対して皮膚発赤反応陽性の者
治験薬及び投与方法	ルパタジンフマル酸塩 剤型：2 mg カプセル（ルパタジンとして 1.56 mg）、5 mg カプセル（ルパタジンとして 3.9 mg）、20 mg カプセル（ルパタジンとして 15.6 mg） 投与経路：経口投与 ロット番号：I-03、I-04、I-05 プラセボ 剤型：カプセル 投与経路：経口投与 ロット番号：I-06

試験方法	試験計画を表 2.7.6.24-1 に示す。 2 種類の用量の治験薬及びプラセボをクロスオーバーデザインで投与した。治験薬は 2 種類の用量のうち、低用量を高用量より先に各被験者に投与した。各単回投与の間は、グループ 1 及び 2 は 7 日間以上、グループ 3 は 14 日間以上のウォッシュアウト期間を設定した。また、規定の濃度のヒスタミン及び PAF を背部の肩甲骨下部に皮内注射し、誘発された発赤を測定した。 · グループ 1 : ルパタジンフマル酸塩を 2 及び 5 mg 投与（ルパタジンとして 1.56 及び 3.9 mg） · グループ 2 : ルパタジンフマル酸塩を 10 及び 20 mg 投与（ルパタジンとして 7.8 及び 15.6 mg） · グループ 3 : ルパタジンフマル酸塩を 40 及び 80 mg 投与（ルパタジンとして 31.2 及び 62.4 mg） 試験実施中に追加の 1 例（被験者番号 : 19）を組入れ、グループ 2 及び 3 の間に投与した。この被験者はルパタジンフマル酸塩 40 mg の単回投与を 1 回のみ受けた。
投与期間	単回投与（3 回）
評価項目及び評価方法	· 臥位血圧及び脈拍 : グループ 1、2 及び 3 において、投与前並びに投与後 0.5、1、2、4、8、12、24 及び 48 時間に測定した。 · 12 誘導心電図 : グループ 1、2 及び 3 において、投与前並びに投与後 0.5、1、2、4、12、24 及び 48 時間に測定した。 · 安全性スクリーニング検査 : グループ 1、2 及び 3 において、投与前並びに各投与後 24 及び 72 時間に実施した。 · PAF 及びヒスタミン誘発性皮膚発赤 : グループ 1 において、投与前 1 時間並びに投与後 1、2、4、6、12、24、48、72 及び 96 時間に測定した。グループ 2 及び 3 において、投与前 23、22、20 及び 18 時間並びに投与後 1、2、4、6、25、49、73 及び 97 時間に測定した。 · 血液検体 : グループ 3 において、ルパタジン及び代謝物である BCP 測定のために、投与前並びに投与後 0.5、1、2、4、6、12、24、48、72 及び 96 時間に血液を採取した。

解析方法	各薬物動態パラメーターの平均値及び標準偏差を算出した。 安全性に関するデータ（臨床検査値、血圧、脈拍及び心電図）について各用量内及び用量間の傾向を分析したが、統計解析は実施しなかった。 投与前（4 箇所の発赤面積の平均）及び各評価時点のヒスタミン及び PAF により誘発された発赤抑制面積の割合を記録し、図示した。薬物動態／薬力学評価を検討した。
試験実施施設数	1 施設（イギリス）
試験実施期間	最初の被験者のスクリーニング日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最終被験者の事後検査日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted]～[redacted] 日

表 2.7.6.24-1 試験計画

	Predose						Postdose														
	23 h	22 h	20 h	18 h	1 h	0 h	0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h	25 h	48 h	49 h	72 h	73 h	96 h	97h
Vital Signs						X	X	X	X	X		X	X	X		X					
12 lead ECG						X	X	X	X	X			X	X		X					
Safety Screens						X								X				X			
PAF and histamine induced flares[a]					X			X	X	X	X		X	X		X		X		X	
PAF and histamine induced flares[b]	X	X	X	X				X	X	X	X				X		X		X		X
Blood sample[c]						X	X	X	X	X	X		X	X		X		X		X	

a: Group 1 only
b: Group 2 and 3
c: Group 3 only

［5.3.4.1.1：7.2、7.3、7.4 項を引用］

（2） 結果

1） 被験者の内訳

19 例の健康成人男性被験者が組み入れられ、全例が試験を完了した。被験者の年齢（平均値 ± 標準偏差、以下同じ）は 31 ± 7 歳、体重は 71.1 ± 8.6 kg であった。

2） 治験実施計画書からの逸脱

重大な治験実施計画書からの逸脱は認められなかった。

3） ヒスタミン誘発性発赤及び PAF 誘発性発赤に対する作用

① グループ 1

試験前に PAF 及びヒスタミン皮内投与に対して陽性反応が認められたものの、試験中に見られた反応がわずかであったため、1 例の被験者を記述統計解析から除外した。

ルパタジンの PAF 誘発性発赤抑制率を表 2.7.6.24-2 に示す。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 投与後 6 時間でそれぞれ 59.4 及び 48.8%であり、プラセボでは投与後 96 時間の 43.1%であった。

表 2.7.6.24-2 ルパタジンの PAF 誘発性発赤抑制率（グループ 1）

投与後 (h)	抑制率 平均値（標準偏差）		
	ルパタジンフマル酸塩 2 mg	ルパタジンフマル酸塩 5 mg	プラセボ
1	10.6 (24.1)	7.9 (12.6)	-30.8 (75.8)
2	9.9 (21.2)	-10.9 (26.5)	-8.9 (49.2)
4	24.8 (25.9)	10.1 (9.4)	11.5 (46.0)
6	59.4 (25.7)	48.8 (21.4)	32.3 (31.8)
12	29.9 (36.6)	3.0 (32.2)	-23.6 (63.1)
24	29.0 (18.5)	22.7 (49.2)	18.6 (17.7)
48	30.2 (32.7)	18.2 (46.6)	8.8 (35.8)
72	23.1 (31.2)	23.82 (31.2)	16.4 (37.6)
96	34.9 (29.3)	11.1 (30.1)	43.1 (39.4)

[5.3.4.1.1：10.11.1 項 Table を改変]

ルパタジンのヒスタミン誘発性発赤抑制率を表 2.7.6.24-3 に示す。ヒスタミン誘発性発赤抑制率（平均値）の最大値は、ルパタジンフマル酸塩 2 及び 5 mg 投与後 6 時間でそれぞれ 49.4 及び 47.9%であり、プラセボでは投与後 72 時間の 29.1%であった。

表 2.7.6.24-3　ルパタジンのヒスタミン誘発性発赤抑制率（グループ 1）

投与後 (h)	抑制率　平均値（標準偏差）		
	ルパタジンフマル酸塩 2 mg	ルパタジンフマル酸塩 5 mg	プラセボ
1	21.2　(29.2)	7.3　(29.2)	10.2　(11.7)
2	19.9　(25.9)	10.2　(34.0)	11.0　(8.0)
4	29.0　(12.6)	28.0　(18.0)	14.7　(43.5)
6	49.4　(23.5)	47.9　(6.6)	26.2　(20.8)
12	28.3　(26.8)	24.7　(21.5)	-13.9　(50.2)
24	36.8　(12.3)	31.4　(34.0)	9.4　(41.7)
48	14.0　(34.8)	21.8　(14.9)	12.3　(13.7)
72	25.9　(21.8)	28.8　(31.3)	29.1　(10.6)
96	26.5　(28.1)	23.4　(21.6)	9.5　(21.7)

[5.3.4.1.1：10.11.2 項 Table を改変]

② グループ 2

ルパタジンフマル酸塩 10 及び 20 mg において発赤に対する平均抑制率は、低用量（2 及び 5 mg）ルパタジンと比較して著明な変化が見られた。

ルパタジンの PAF 誘発性発赤抑制率を表 2.7.6.24-4 に示す。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 10 mg では投与後 25 時間の 41.0%であった。ルパタジンフマル酸塩 20 mg では、抑制率（平均値）は投与後 6 時間で 42.4%に上昇し、投与後 25 時間で最大 56.4%となり、投与後 49 時間においても 47.9%であった。プラセボ投与後の抑制率（平均値）の最大値は 26.6%であった。

表 2.7.6.24-4　ルパタジンの PAF 誘発性発赤抑制率（グループ 2）

投与後 (h)	抑制率　平均値（標準偏差）		
	ルパタジンフマル酸塩 10 mg	ルパタジンフマル酸塩 20 mg	プラセボ
1	3.1　(32.7)	11.6　(44.1)	26.6　(25.5)
2	-20.1　(13.4)	-1.8　(17.5)	-22.5　(23.2)
4	14.5　(26.4)	35.3　(47.3)	-8.6　(26.5)
6	13.3　(34.9)	42.4　(34.0)	-21.1　(26.4)
25	41.0　(31.3)	56.4　(8.6)	-10.6　(22.7)
49	10.2　(16.7)	47.9　(16.7)	-15.1　(19.6)
73	31.0　(31.4)	32.5　(21.8)	-6.6　(26.3)
97	-24.7　(50.2)	14.5　(39.2)	-20.2　(29.7)

[5.3.4.1.1：10.12.1 項 Table を改変]

ルパタジンのヒスタミン誘発性発赤抑制率を表 2.7.6.24-5 に示す。ヒスタミン誘発性発赤抑制率（平均値）の最大値は、ルパタジンフマル酸塩 10 mg では投与後 25 時間の 58.0%であった。ルパタジンフマル酸塩 20 mg では、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 45.0%以上であった。プラセボ投与後の抑制率（平均値）の最大値は 22.0%であった。

表 2.7.6.24-5　ルパタジンのヒスタミン誘発性発赤抑制率（グループ 2）

投与後 (h)	抑制率　平均値（標準偏差）		
	ルパタジンフマル酸塩 10 mg	ルパタジンフマル酸塩 20 mg	プラセボ
1	2.3　(31.0)	-4.1　(19.6)	3.2　(34.8)
2	11.6　(21.4)	30.3　(21.5)	10.7　(15.6)
4	28.0　(13.9)	43.8　(10.0)	4.9　(31.8)
6	36.5　(14.4)	67.7　(9.8)	16.0　(22.7)
25	58.0　(19.8)	70.9　(11.2)	19.5　(26.4)
49	40.8　(11.8)	55.5　(14.2)	21.4　(17.2)
73	36.6　(22.2)	45.3　(50.0)	0.0　(19.9)
97	10.1　(24.7)	36.2　(26.5)	22.0　(23.3)

［5.3.4.1.1：10.12.2 項 Table を改変］

③　グループ 3

ルパタジンの PAF 誘発性発赤抑制率を表 2.7.6.24-6 に示す。PAF 誘発性発赤抑制率（平均値）は、ルパタジンフマル酸塩 40 mg では投与後 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%以上であった。ルパタジンフマル酸塩 80 mg では、投与後 4 時間で抑制率（平均値）は 91.3%に上昇し、投与後 49 時間で最大 92.9%となった。プラセボ投与後の抑制率（平均値）の最大値は 24.2%であった。

表 2.7.6.24-6　ルパタジンの PAF 誘発性発赤抑制率（グループ 3）

投与後 (h)	抑制率　平均値（標準偏差）		
	ルパタジンフマル酸塩 40 mg	ルパタジンフマル酸塩 80 mg	プラセボ
1	17.1　(21.5)	35.3　(34.9)	18.1　(22.0)
2	33.9　(25.7)	49.2　(30.7)	-31.2　(25.6)
4	68.1　(18.3)	91.3　(13.8)	-28.1　(33.4)
6	87.1　(6.1)	92.4　(13.2)	-9.0　(35.2)
25	78.7　(15.4)	87.4　(15.3)	24.2　(11.8)
49	61.2　(28.0)	92.9　(11.0)	-15.7　(26.2)
73	62.6　(31.0)	60.4　(33.1)	-11.3　(33.9)
97	35.9　(26.9)	49.3　(27.6)	6.5　(17.5)

［5.3.4.1.1：10.13.1 項 Table を改変］

ルパタジンのヒスタミン誘発性発赤抑制率を表 2.7.6.24-7 に示す。ヒスタミン誘発性発赤抑制率（平均値）は、ルパタジンフマル酸塩 40 mg では投与後 4 時間で 75.4%に上昇し、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 では、投与後 2 時間で抑制率（平均値）は 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。プラセボ投与後の抑制率（平均値）の最大値は 16.7%であった。

表 2.7.6.24-7　ルパタジンのヒスタミン誘発性発赤に対する作用（グループ 3）

投与後（h）	抑制率　平均値（標準偏差）		
	ルパタジンフマル酸塩 40 mg	ルパタジンフマル酸塩 80 mg	プラセボ
1	9.3　(34.3)	32.1　(33.4)	-7.1　(30.0)
2	35.8　(23.7)	75.4　(23.6)	-9.4　(15.6)
4	75.4　(24.1)	90.9　(14.4)	6.7　(27.2)
6	87.8　(7.7)	91.2　(12.8)	4.5　(20.6)
25	73.6　(24.0)	88.1　(15.7)	4.0　(21.0)
49	75.2　(25.6)	88.9　(16.9)	-4.5　(19.4)
73	71.2　(19.5)	70.3　(30.0)	15.9　(22.3)
97	49.5　(26.0)	75.9　(32.6)	16.7　(19.0)

［5.3.4.1.1：10.13.2 項 Table を改変］

4）　薬物動態

グループ 3 のルパタジンの薬物動態パラメーターを表 2.7.6.24-8 に示す。ルパタジンの血漿中濃度は、ルパタジン 40 又は 80 mg 投与後 1~2 h で C_{max} に達し、$t_{1/2}$ はそれぞれ 10.16 及び 14.34 h であった。ルパタジン 40 mg 投与後の C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ 16.63 ng/mL 及び 71.94 ng·h/mL であり、ルパタジン 80 mg 投与後の C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ 38.03 ng/mL 及び 185.39 ng·h/mL であった。

表 2.7.6.24-8　ルパタジンの薬物動態パラメーター（グループ 3）

		λz　(/h)	C_{max} (ng/mL)	t_{max}　(h)	$t_{1/2}$　(h)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
ルパタジンフマル酸塩 40 mg	平均値	0.09	16.63	1.33	10.16	71.94	74.41
	標準偏差	0.05	9.32	0.52	6.17	44.37	45.69
	最小値	0.04	8.00	1.00	4.61	34.98	36.05
	最大値	0.15	32.50	2.00	18.10	154.62	159.33
	例数	6	6	6	6	6	6
ルパタジンフマル酸塩 80 mg	平均値	0.05	38.03	1.50	14.34	185.39	188.79
	標準偏差	0.01	20.18	0.55	3.93	96.21	96.78
	最小値	0.03	19.80	1.00	10.89	105.03	107.86
	最大値	0.06	75.50	2.00	21.30	365.98	370.55
	例数	6	6	6	6	6	6

［5.3.4.1.1 Table（S1）を改変］

グループ 3 の BCP の薬物動態パラメーターを表 2.7.6.24-9 に示す。ルパタジン 40 又は 80 mg 投与後、BCP の血漿中濃度は、それぞれ 1.67 及び 2.00 h で C_{max} に達し、$t_{1/2}$ はそれぞれ 17.64 及び 23.99 h であった。ルパタジン 40 mg 投与後の C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ 5.36 ng/mL 及び 66.43 ng·h/mL であり、ルパタジン 80 mg 投与後の C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ 12.93 ng/mL 及び 186.20 ng·h/mL であった。

表 2.7.6.24-9　BCP の薬物動態パラメーター（グループ 3）

		λz （/h）	C_{max} （ng/mL）	t_{max} （h）	$t_{1/2}$ （h）	AUC_{0-t} （ng·h/mL）	$AUC_{0-\infty}$ （ng·h/mL）
ルパタジンフマル酸塩 40 mg	平均値	0.05	5.36	1.67	17.64	66.43	71.47
	標準偏差	0.02	2.26	0.52	8.22	22.54	24.59
	最小値	0.02	3.18	1.00	11.31	44.58	47.68
	最大値	0.06	9.21	2.00	32.57	104.23	112.68
	例数	6	6	6	6	6	6
ルパタジンフマル酸塩 80 mg	平均値	0.03	12.93	2.00	23.99	186.20	195.09
	標準偏差	0.01	5.64	1.10	4.99	64.24	69.91
	最小値	0.02	7.21	1.00	17.97	102.00	105.83
	最大値	0.04	23.13	4.00	30.95	267.61	293.06
	例数	6	6	6	6	6	6

［5.3.4.1.1 Table（S1）を改変］

5）　ルパタジン及び BCP 濃度と発赤抑制作用の関連性

ルパタジン及び BCP 血漿中濃度と発赤抑制率の関連性を図 2.7.6.24-1～図 2.7.6.24-4 に示す。

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。抑制率の最大値はルパタジン及び BCP の最高血漿中濃度が見られた 2～3 時間後に認められ、血漿中ルパタジン及び BCP がほぼ消失した（＜0.5 ng/mL）時点においても高値（＞60%）であった。

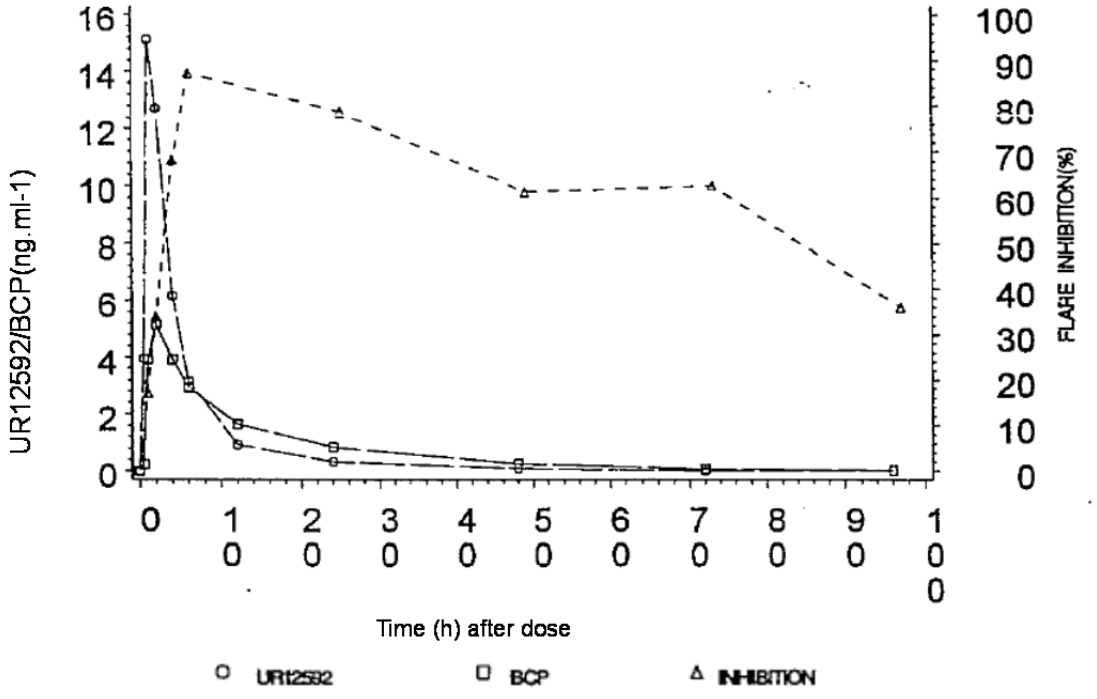


図 2.7.6.24-1　ルパタジンフマル酸塩 40 mg 投与後のルパタジン及び BCP の平均血漿中濃度と PAF 誘発性発赤抑制率（平均値）の比較

［5.3.4.1.1 Fig.（S1）を引用］

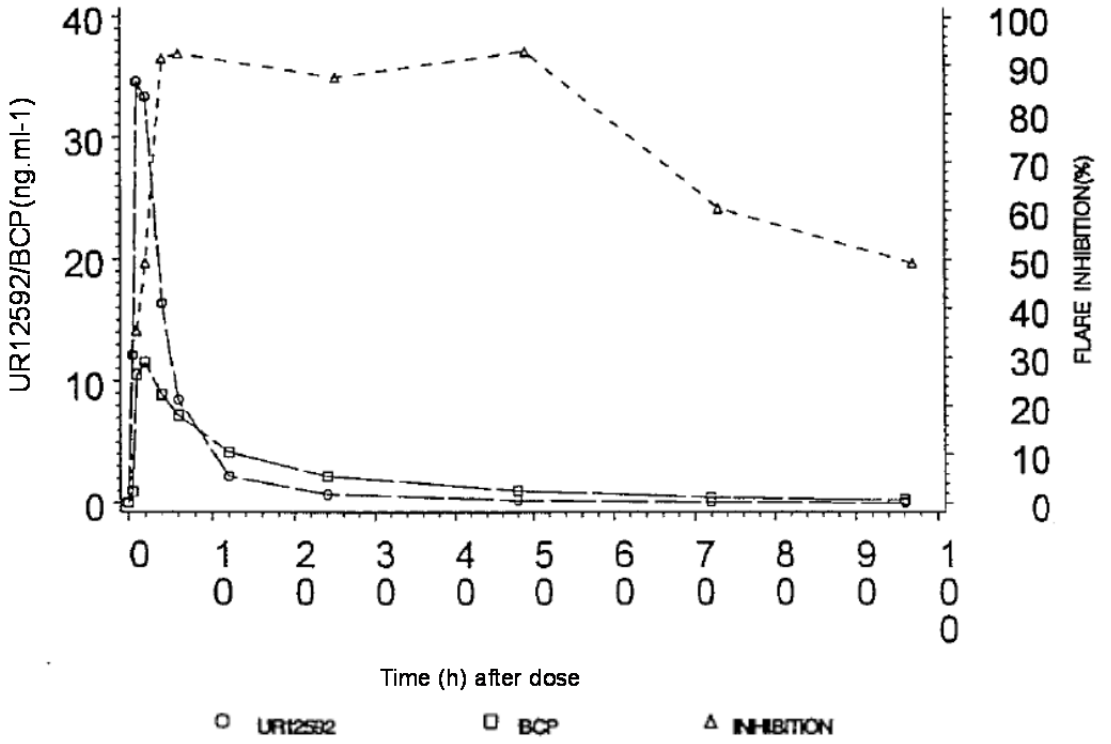


図 2.7.6.24-2　ルパタジンフマル酸塩 80 mg 投与後のルパタジン及び BCP の平均血漿中濃度と PAF 誘発性発赤抑制率（平均値）の比較

[5.3.4.1.1 Fig.（S1）を引用]

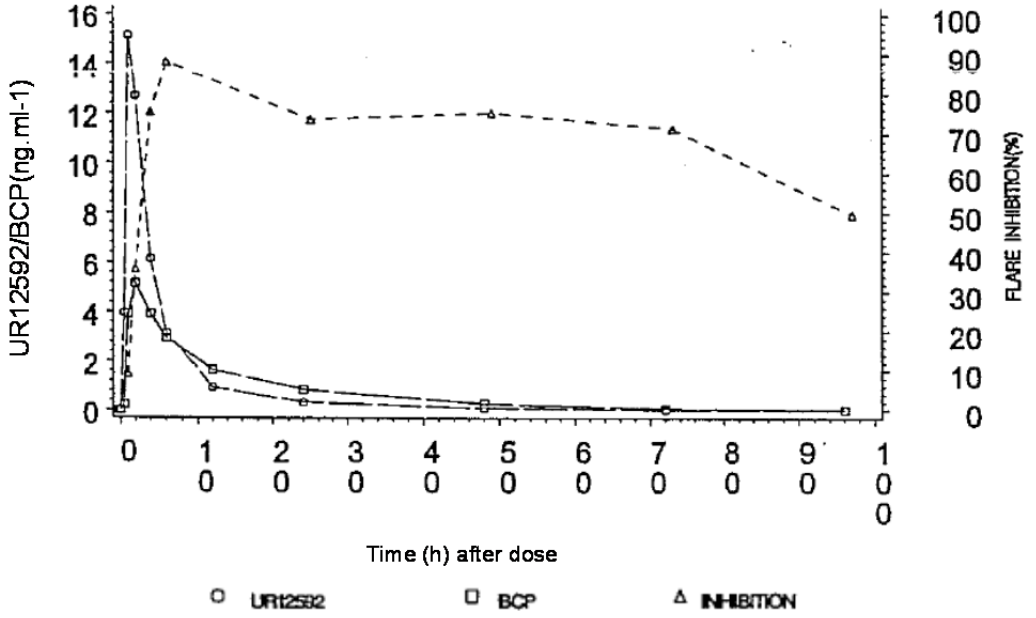


図 2.7.6.24-3　ルパタジンフマル酸塩 40 mg 投与後のルパタジン及び BCP の平均血漿中濃度とヒスタミン誘発性発赤抑制率（平均値）の比較

[5.3.4.1.1 Fig.（S2）を引用]

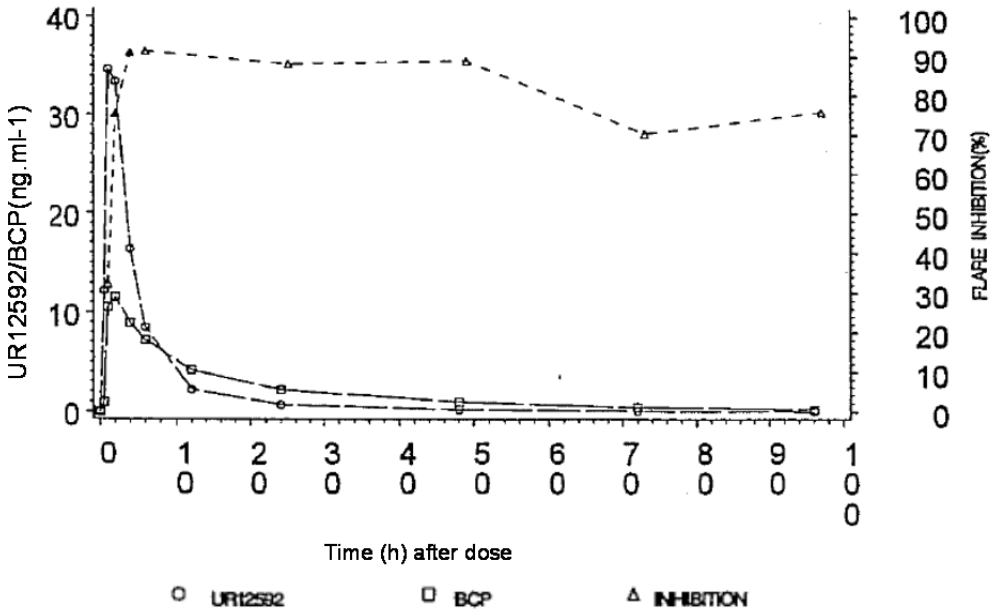


図 2.7.6.24-4　ルパタジンフマル酸塩 80 mg 投与後のルパタジン及び BCP の平均血漿中濃度とヒスタミン誘発性発赤抑制率（平均値）の比較

［5.3.4.1.1 Fig.（S2）を引用］

6)　臨床検査

①　グループ 1

生化学検査、血液学検査、尿検査の結果は、基準値内であり、臨床的に重要な異常はなかった。バイタルサイン及び心電図検査においても異常はなかった。

②　グループ 2

血液学検査において、1 例でルパタジン 10 mg 投与後 24 時間に白血球数増加（13.6×10^9 /L）及び好中球数増加（10.9×10^9 /L）が認められ、投与後 72 時間に基準値内まで回復した。また、1 例で試験期間を通して、血小板数低値及び好酸球数高値が認められたが「治験薬との関連なし」と判断された。

尿検査において、1 例で試験後に非溶血性尿中血陽性が認められた。2 日後に再度行った尿検査では尿中血は検出されなかった。また、1 例で試験期間を通して間歇的血尿が認められた。

生化学検査、バイタルサイン及び心電図検査においては臨床的に重要な異常はなかった。

③　グループ 3

血液学検査において、1 例で試験期間を通して、ヘモグロビン低値が認められたが、「治験薬との関連なし」と判断された。また、尿検査において、1 例で間歇的血尿が認められたが、「治験薬との関連なし」と判断された。

生化学検査、バイタルサイン及び心電図検査においては臨床的に重要な異常はなかった。

7)　有害事象

試験中に発現した有害事象一覧を表 2.7.6.24-10 に示す。

表 2.7.6.24-10　有害事象一覧

	グループ 1			グループ 2			グループ 3			合計
	2 mg	5 mg	プラセボ	10 mg	20 mg	プラセボ	40 mg	80 mg	プラセボ	
疲労	－	－	－	－	－	－	5	6	5	16
頭痛	1	2	2	1	1	2	1	－	－	10
背部痛	1	1	2	3	－	－	－	－	1	8
足の冷感	－	－	－	－	－	－	1	－	－	1
細菌尿	－	1	－	－	－	－	－	－	－	1
好酸球増加症	1	－	－	－	－	－	－	－	－	1
頚部痛・左肩痛	－	－	1	－	－	－	－	－	－	1
不眠症・落ちつきのなさ	－	－	－	－	－	－	－	1	－	1
そう痒（背部）	－	－	1	－	－	－	－	－	－	1
傾眠	－	－	－	－	－	－	1	－	－	1
嘔吐	－	－	－	1	－	－	－	－	－	1

－：発現なし

［5.3.4.1.1 Table 102 を改変］

42 件の有害事象が試験中に報告された。重篤及び重度の有害事象は認められず、28 件はルパタジンフマル酸塩投与後、14 件はプラセボ投与後に発現した。低用量ルパタジンフマル酸塩（2、5、10 及び 20 mg、グループ 1 及び 2）投与後に認められた最も多い有害事象は頭痛及び背部痛であり、これらの事象はグループ 1 及び 2 においてプラセボ投与後にも認められた。高用量ルパタジンフマル酸塩（40、80 mg、グループ 3 及び被験者 19）投与後に認められた最も多い有害事象は疲労であり、本事象はグループ 3 においてプラセボ投与後にも認められた。

①　グループ 1

13 件の有害事象が報告され、重症度は軽度 11 件、中等度 2 件であった。中等度の有害事象は、ルパタジンフマル酸塩 2 mg 投与後の好酸球増加症 1 件、ルパタジンフマル酸塩 5 mg 投与後の頭痛 1 件であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、ルパタジンフマル酸塩 2 mg 投与後の頭痛 1 件であり、ルパタジンフマル酸塩 5 mg 投与後の頭痛 2 件及び背部痛 1 件、プラセボ投与後の頭痛 2 件、頚部痛・左肩痛 1 件、そう痒（背部）1 件及び背部痛 2 件であった。

②　グループ 2

8 件の有害事象が報告され、重症度は軽度 5 件、中等度 3 件であった。中等度の有害事象は、ルパタジンフマル酸塩 10 mg 投与後の頭痛 1 件、プラセボ投与後の頭痛 2 件が発現し、ルパタジンフマル酸塩 20 mg 投与後では発現しなかった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、ルパタジンフマル酸塩 10 mg 投与後の背部痛 3 件、頭痛 1 件及び嘔吐 1 件であり、ルパタジンフマル酸塩 20 mg 投与後の頭痛 1 件、プラセボ投与後の頭痛 2 件であった。

③ グループ 3

21 件の有害事象が報告され、重症度は軽度 14 件、中等度 7 件であった。中等度の有害事象は、ルパタジンフマル酸塩 40 mg 投与後の傾眠 1 件、ルパタジンフマル酸塩 80 mg 投与後の疲労 5 件、プラセボ投与後の疲労 1 件であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、ルパタジンフマル酸塩 40 mg 投与後の疲労 5 件、足の冷感 1 件及び傾眠 1 件であり、ルパタジンフマル酸塩 80 mg 投与後の疲労 6 件及び不眠症・落ちつきのなさ 1 件、プラセボ投与後の疲労 4 件であった。

(3) 結論

ルパタジンフマル酸塩 80 mg までのルパタジン単回経口投与は、健康成人被験者において良好な忍容性を示した。

ルパタジンは投与 1～2 時間後に最高血漿中濃度に到達し、ルパタジンの $t_{1/2}$（平均値）は 40 mg 投与後で 10.16 h、80 mg 投与後で 14.34 h であった。BCP は投与 1～4 時間後に最高血漿中濃度に到達し、BCP の $t_{1/2}$（平均値）は 40 mg 投与後で 17.64 h、80 mg 投与後で 23.99 h であった。

PAF 誘発性発赤抑制率（平均値）は、ルパタジンフマル酸塩 20 mg 投与後 6 時間で 42.4%に達し、投与後 25 時間で最大 56.4%まで上昇した後、投与後 49 時間においても 47.9%であった。ルパタジンフマル酸塩 40 mg では 4～73 時間まで 60%を超えて持続し、ルパタジンフマル酸塩 80 mg では投与後 4～49 時間まで 85%を超えて持続し、投与後 73 時間においても 60%以上であった。

ヒスタミン誘発性発赤抑制率（平均値）は、ルパタジンフマル酸塩 20 mg 投与後 4 時間で 43.8%に達し、投与後 25 時間で最大 70.9%まで上昇した後、投与後 73 時間においても 45%以上を超えて持続した。ルパタジンフマル酸塩 40 mg では、投与後 4～73 時間まで 70%を超えて持続し、ルパタジンフマル酸塩 80 mg では投与後 4～97 時間まで 70%を超えて持続した。PAF 及びヒスタミン誘発性発赤の抑制作用はルパタジンの用量増加に伴って上昇し、抑制作用の持続期間も用量増加に伴い延長した。

2.7.6.25 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、資料番号5.3.4.1.2、参考資料）

（1） 試験方法

試験課題名	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
目的	主要目的 ・ ルパタジンフマル酸塩によるPAF誘発性血小板凝集抑制の程度を評価する。 副次目的 ・ 試験期間中の有害事象を収集する。
試験デザイン	I相、単施設、非盲検、用量漸増
被験者数	計画時：4例 解析時：4例
対象被験者	主要な組入れ基準 18～45歳の健康男性で、理想体重の±15%以内であり、血液学、生化学及び尿検査結果において臨床的に重要な異常がなく、試験前スクリーニングでPAFに対する正常な血小板凝集が見られた者
治験薬及び投与方法	ルパタジンフマル酸塩 剤型：20 mg錠（ルパタジンとして15.6 mg） 投与経路：経口投与 ロット番号：K13
試験方法	被験者は、1回目の投与ではルパタジンフマル酸塩40 mg（ルパタジンとして31.2 mg）を、2回目の投与ではルパタジンフマル酸塩80 mg（ルパタジンとして62.4 mg）を単回経口投与された。各単回投与の間は、14日間以上のウォッシュアウト期間を設定した。
投与期間	単回投与（2回）
評価項目及び評価方法	・ 血液検体：PAF誘発性血小板凝集反応を測定するため、投与前並びに投与後2、4、6及び24時間に血液を採取した。 ・ バイタルサイン及び心電図：投与前並びに投与後2、4及び6時間に記録した。 ・ PAF誘発性血小板凝集能はSirnbec社の病理学に関する修正版SOPに従い測定した。 血小板凝集は以下の2通りの方法で算出した。 - 血小板凝集開始後最初の5分間のAUC - 血小板凝集開始後最初の5分間に測定された最大の血小板凝集

	血小板凝集の内部標準として ADP を用いた。PAF 誘発性血小板凝集能は、いずれも同じ血液検体で 10 μmol/L の ADP により誘導された血小板凝集に対する割合として測定した。 （各評価時点の PAF 誘発性血小板凝集能）× 100 /（各評価時点の ADP 誘発性血小板凝集能） 血小板凝集試験に用いる血液検体は、試験前のスクリーニング期間に 2 回に分けて被験者から採取した。各血液検体から調整した多血小板血漿に、PAF を添加し、PAF 濃度を調整した。AUC 及び最大の血小板凝集能は各 PAF 濃度を用いて算出し、各被験者の PAF 濃度に対する血小板凝集曲線を作成した。
解析方法	PAF 濃度に対する凝集反応曲線を各投与の各評価時点における血小板凝集能を用いて作成し、ED_{40}（40%ADP AUC に相当する血小板凝集反応を誘発する PAF 濃度）を算出した。
試験実施施設数	1 施設（イギリス）
試験実施期間	試験前のスクリーニング日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日 事後検査日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日

（2） 結果

1） 被験者の内訳

4 例の健康男性被験者が試験に組み入れられ、全ての被験者が試験を完了した。被験者の年齢（平均値 ± 標準偏差、以下同じ）は 26 ± 3 歳、身長は 1.74 ± 0.01 m、体重 は 74 ± 8 kg であった。治験実施計画書からの重大な逸脱は認められなかった。

2） 有効性

① ED_{40}

各被験者のルパタジンフマル酸塩 40 又は 80 mg 投与後の ED_{40} を図 2.7.6.25-1、図 2.7.6.25-2、図 2.7.6.25-3 及び図 2.7.6.25-4 に示す。血小板凝集抑制が 40% ADP AUC に到達しなかった場合、図中にこれら評価時点の ED_{40} を［>x］（x は各評価時点の最高 PAF 濃度）と記載した。

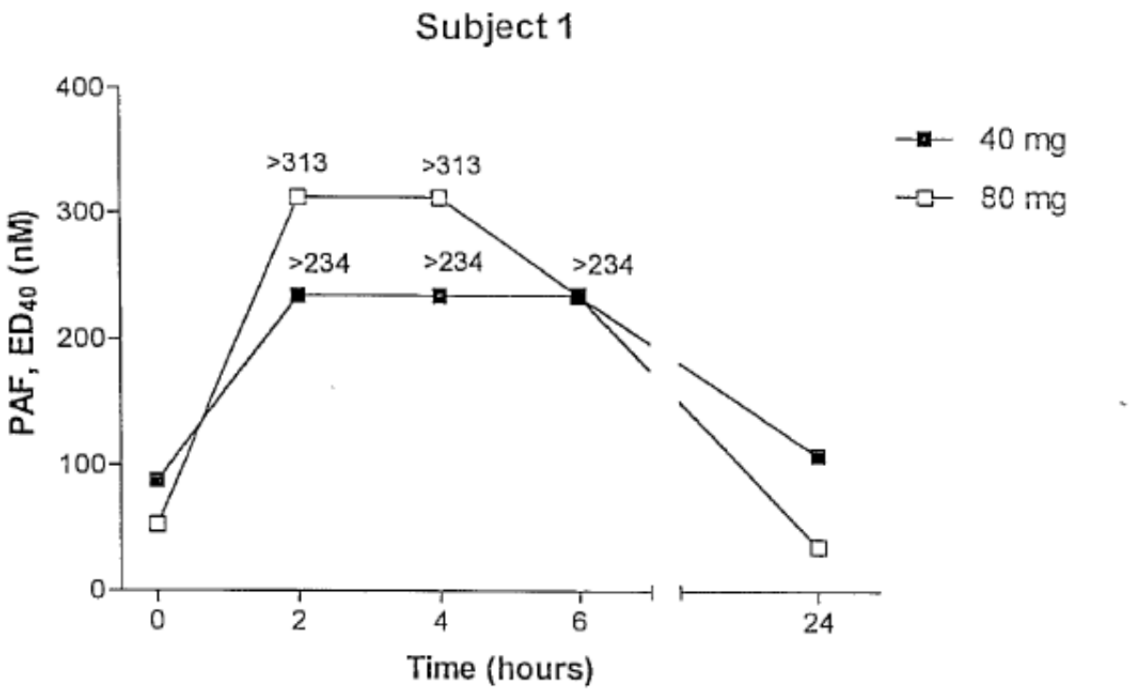


図 2.7.6.25-1 ルパタジンフマル酸塩 40 又は 80 mg 投与後の ED_{40}（被験者 1）

[5.3.4.1.2 Fig.（S1）を引用]

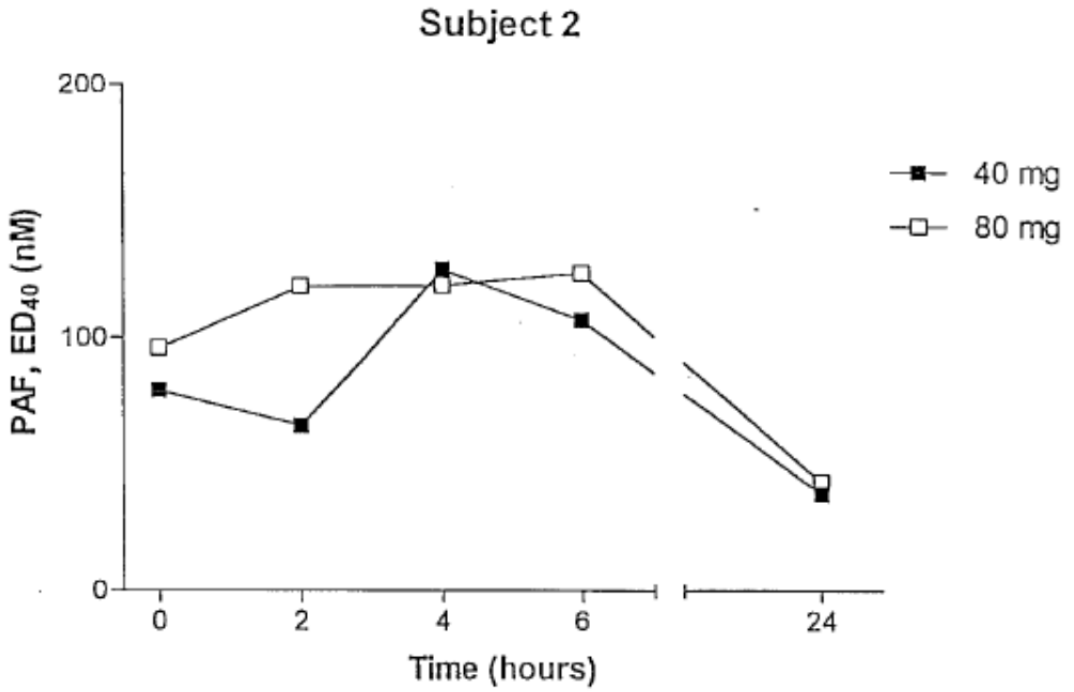


図 2.7.6.25-2 ルパタジンフマル酸塩 40 又は 80 mg 投与後の ED_{40}（被験者 2）

[5.3.4.1.2 Fig.（S2）を引用]

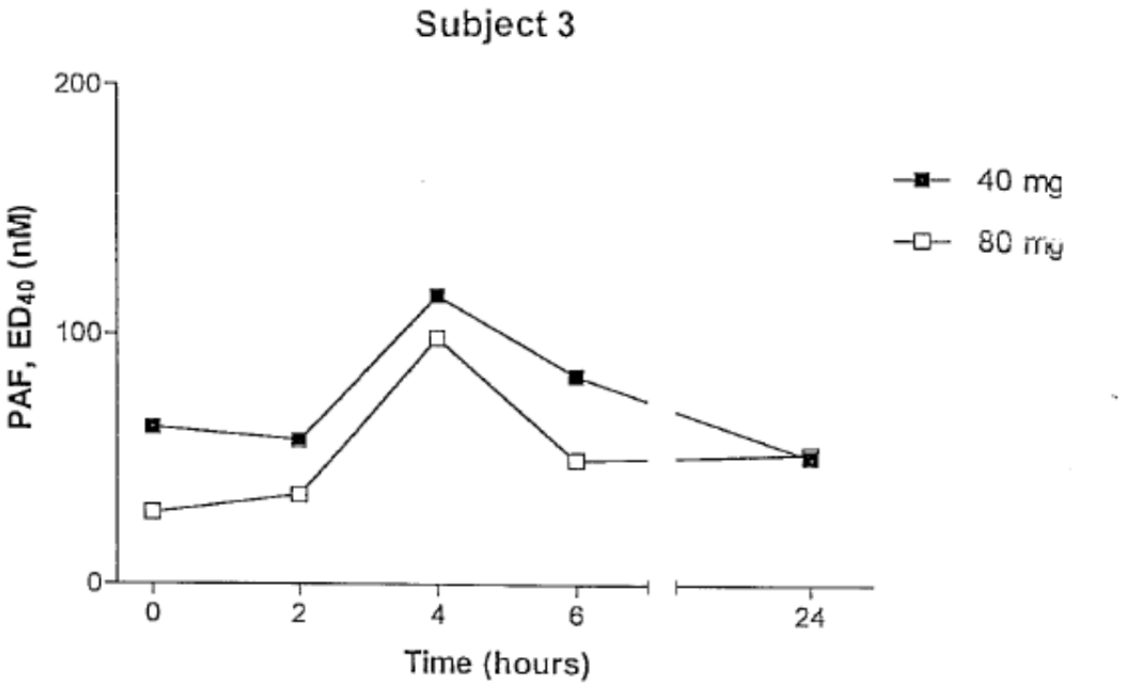


図 2.7.6.25-3　ルパタジンフマル酸塩 40 又は 80 mg 投与後の ED_{40}（被験者 3）

[5.3.4.1.2 Fig.（S3）を引用]

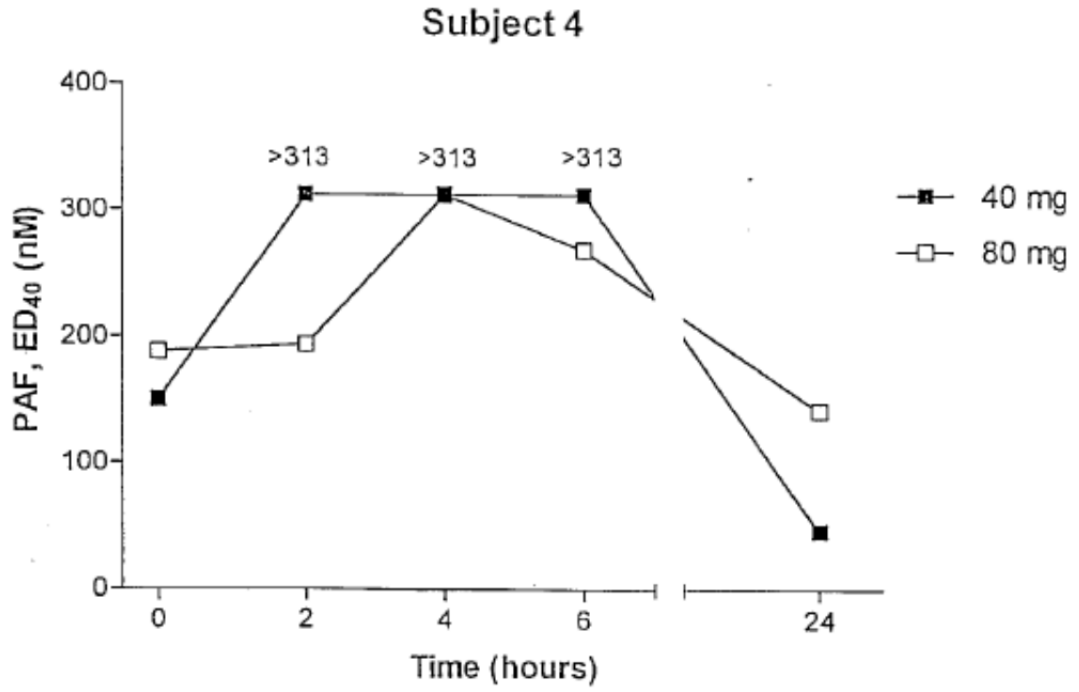


図 2.7.6.25-4　ルパタジンフマル酸塩 40 又は 80 mg 投与後の ED_{40}（被験者 4）

[5.3.4.1.2 Fig.（S4）を引用]

② PAF 誘発性血小板凝集抑制効果

PAF（44 又は 94 nM）により誘発された血小板凝集に対するルパタジンの抑制効果（平均抑制率）を図 2.7.6.25-5 及び図 2.7.6.25-6 に示す。PAF 誘発性血小板凝集の有意な抑制がルパタジンフマル酸塩 40 又は 80 mg 投与後 2～6 時間に認められた。

PAF 誘発性血小板凝集の抑制について 2 用量間で有意差はなかった。各用量での最大抑制効果は投与後 4 時間に認められ、投与後 2 及び 6 時間においても抑制効果が認められた。投与後 24 時間では抑制効果に有意差はなかった。

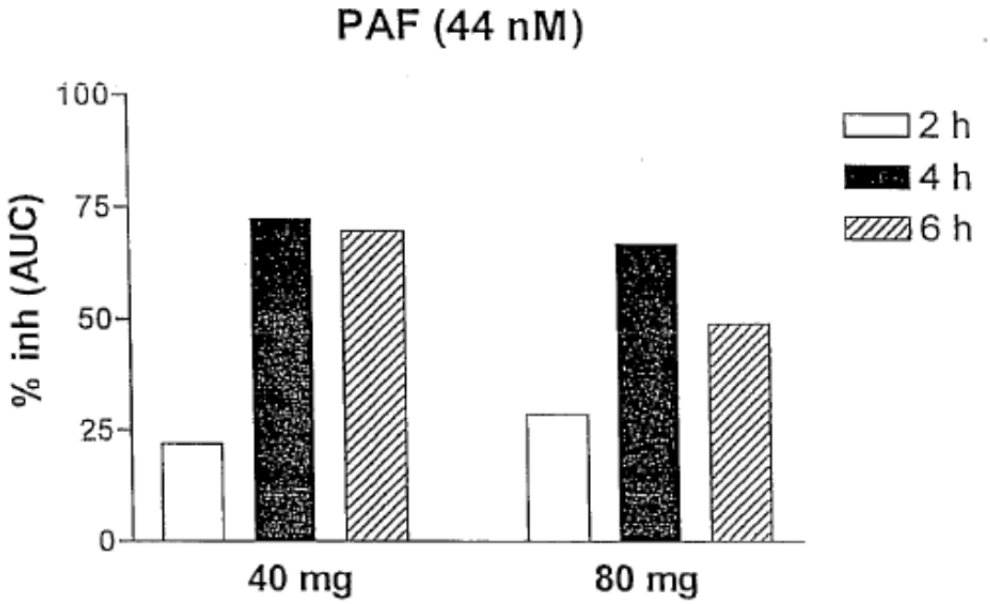


図 2.7.6.25-5　ルパタジンフマル酸塩 40 又は 80 mg 投与後 2、4 及び 6 時間における PAF 誘発性血小板凝集の平均抑制率（PAF：44 nM）

［5.3.4.1.2 Fig.（S5）を引用］

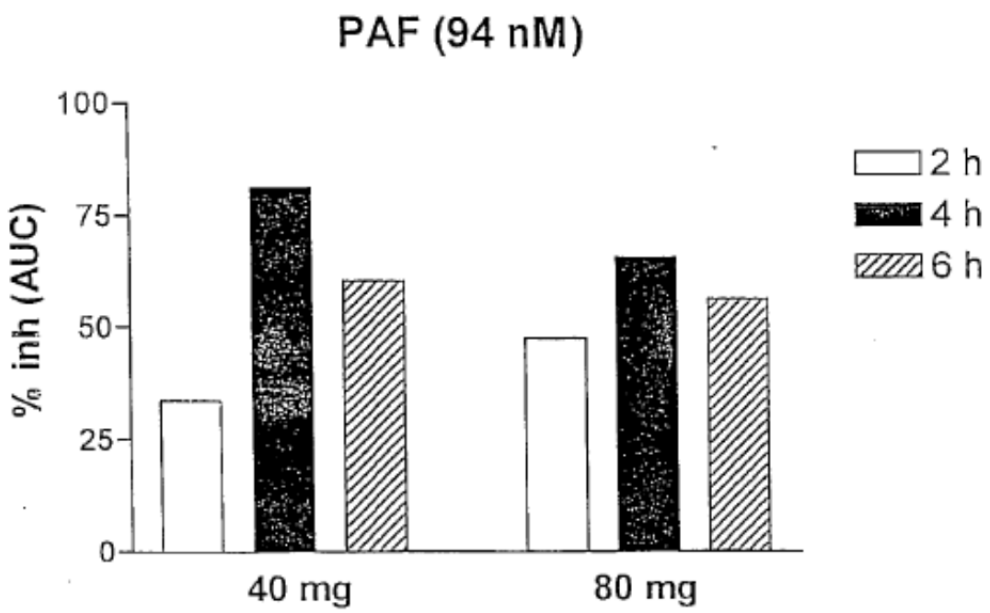


図 2.7.6.25-6　ルパタジンフマル酸塩 40 又は 80 mg 投与後 2、4 及び 6 時間における PAF 誘発性血小板凝集の平均抑制率（PAF：94 nM）

［5.3.4.1.2 Fig.（S6）を引用］

3）　安全性

臨床検査、バイタルサイン及び心電図の結果に臨床的に意義のある変化はなかった。

試験中に 1 件の有害事象が報告された。1 例の被験者がルパタジンフマル酸塩 40 mg 投与後 12.5 時間に嘔吐を発現した。本事象は軽度であり、治験責任医師等により治験薬とおそらく関連なしと判断された。

（3）　結論

本試験では 4 例の健康男性被験者を対象に、ルパタジンの PAF 誘発性血小板凝集抑制を評価した。PAF 誘発性血小板凝集の抑制に対して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なく、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なかった。

1 件の軽度の有害事象（嘔吐）がルパタジンフマル酸塩 40 mg 投与後に発現したが、本事象は治験責任医師等により治験薬とおそらく関連なしと判断された。

以上より、ルパタジンフマル酸塩 40 及び 80 mg 経口単回投与による、PAF 誘発性血小板凝集抑制作用が確認された。

2.7.6.26 健康被験者にルパタジンフマル酸塩（10、20、40 及び 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、資料番号 5.3.4.1.3、参考資料）

（1） 試験方法

試験課題名	健康被験者にルパタジンフマル酸塩（10、20、40 及び 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
目的	主要目的 ルパタジンフマル酸塩（10、20、40 及び 80 mg）投与時の中枢及び末梢作用並びに忍容性を評価する。
試験デザイン	I 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
被験者数	計画時：21 例 試験未完了：3 例 解析時：18 例
対象被験者	主要な組入れ基準 若年健康被験者で、体重、身長及びヒスタミンに対する皮膚反応性が正常範囲内であり、血液学検査、尿検査又は心電図検査等の血行動態測定に影響する臨床的な異常がない者。また、薬物療法を受けておらず、薬物乱用歴及び身体又は精神症状のない者
治験薬及び投与方法	ルパタジンフマル酸塩 剤型：10 mg 錠（ルパタジンとして 7.8 mg）、20 mg 錠（ルパタジンとして 15.6 mg） 投与経路：経口投与 ヒドロキシジン塩酸塩 剤型： 25 mg 錠 投与経路：経口投与 プラセボ 剤型：製剤と同量の賦形剤を含む錠剤 投与経路：経口投与

試験方法	ルパタジンフマル酸塩（10、20、40 及び 80 mg）、ヒドロキシジン（25 mg）及びプラセボを不透明なカプセルに充填した錠剤として経口投与した。各単回投与の間は、14 日間以上のウォッシュアウト期間を設定した。
投与期間	単回投与（6 回）
評価項目及び評価方法	中枢作用： · 精神運動機能検査（タッピングテスト、微細運動検査）、知覚検査（時間評価、臨界フリッカー融合頻度）、注意力検査（D2 抹消試験、視覚的注意試験）、連想検査（単純反応時間、選択反応時間）、認知検査（パウリテスト）、記憶検査（数字認識）の客観的評価並びに VAS を用いた気分状態（抑うつ、活動性、いらいら感、不安、眠気）の主観的評価を、投与前、投与後 1、2、4、6、8 及び 24 時間に実施した。また、Hindmarch's Questionnaire 及び Saletu's Questionnaire を用いた睡眠の質の主観的評価を、投与前、投与後 24、48、72、96 及び 120 時間に実施した。 抗ヒスタミン作用： · ヒスタミン皮内投与に対する丘疹及び発赤の抑制率並びにそう痒、熱感及び疼痛の VAS を用いた主観的評価を、投与前並びに投与後 1、2、4、6、8、24、48、72、96 及び 120 時間後に実施した。 抗コリン作用： · 唾液分泌量の変化を投与前並びに投与後 1、2、4、6、8、24、48、72、96 及び 120 時間後に評価した。 忍容性： · 血圧、心拍数、呼吸数及び体温を投与前並びに投与後 1、2、4、6 及び 8 時間に測定した。血液学的検査、生化学的検査、尿検査及び心電図検査を投与前及び投与後 48 時間に実施した。
解析方法	ベースライン時及び各治験薬単回投与後の作用を、反復測定 ANOVA 及び Paired- t 検定を用いて評価した。中枢神経系における各治験薬投与の全般的な作用は、ノンパラメトリック法を用いて解析した。全ての解析で有意水準は 0.05 とした。
試験実施施設数	1 施設（スペイン）
試験実施期間	試験開始：19[redacted] 年[redacted] 月 試験終了：19[redacted] 年[redacted] 月

（2） 結果

1） 被験者の内訳

21 例の被験者が治験に組み入れられ、18 例を解析対象とした。残りの 3 例は治験中止した。3 例のうち 1 例は 2 回目の治験薬投与後に妊娠が判明したため（組入れ時は妊娠検査陰性であった）、治験を中止した。1 例は 5 回目の治験薬投与終了後に個人的理由で治験を中止した。1 例は 1 回目の治験薬投与期間の 4 日目に皮内ヒスタミン注射に対するアレルギー反応が見られたため治験を中止した。解析対象 18 例は男性 9 及び女性 9 例であり、年齢［中央値（標準偏差）、以下同じ］は 25.7（4.4）歳、体重は 64.2（8.3）kg、身長は 165.9（6.6）cm であった。

2） 中枢作用に関する評価

① 中枢作用に関する客観的評価項目

精神運動機能検査（タッピングテスト及び微細運動検査）において、臨床的に明らかな影響はなかった。

知覚検査では、時間評価においていずれの治験薬による影響もなかった。臨界フリッカー融合閾値（図 2.7.6.26-1）はいずれの治験薬投与後にも低下し、最も低下したのはルパタジンフマル酸塩 80 mg 投与後 2 時間（2.44 Hz）及びヒドロキシジン投与後 2 時間（2.12 Hz）であった。

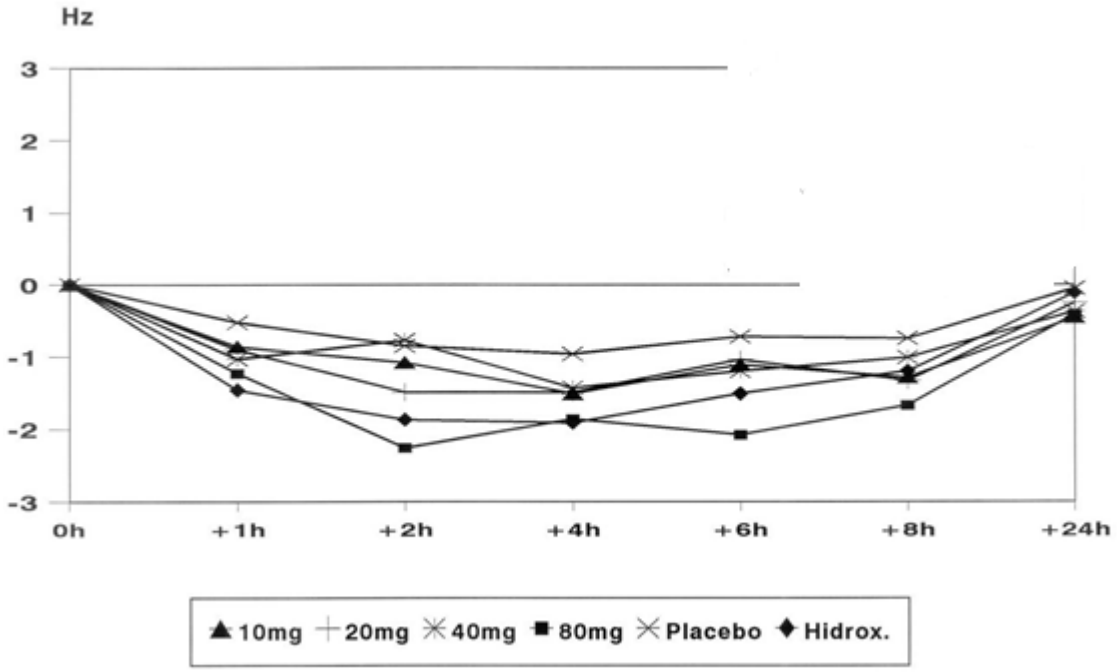


図 2.7.6.26-1　各治験薬投与後の臨界フリッカー融合閾値

［5.3.4.1.3 Addendum II Fig. 5 を改変］

視覚的注意試験では、知覚速度への治験薬の影響及び治験薬と時間の交互作用は認められなかった。D2 抹消試験（図 2.7.6.26-2）では、ルパタジンフマル酸塩 10 mg 及びプラセボで正答数が同様に増加した（それぞれ投与後 24 時間で 23.61 及び 25.22 増加）。ルパタジンフマル酸塩 20 及

び 40 mg においても、程度は少ないが同様の増加が見られた（それぞれ投与後 24 時間で 14.84 及び 16.72 増加）。ルパタジンフマル酸塩 80 mg 及びヒドロキシジンは投与後 2 時間までの間は正答数が同様に低下した。ヒドロキシジンは投与後 2 時間で最も低下し（10.23 低下）、その後回復した。ルパタジンフマル酸塩 80 mg は投与後 4 時間で最も低下し（21.39 低下）、その後回復したがその他の治験薬投与後の正答数には達しなかった。

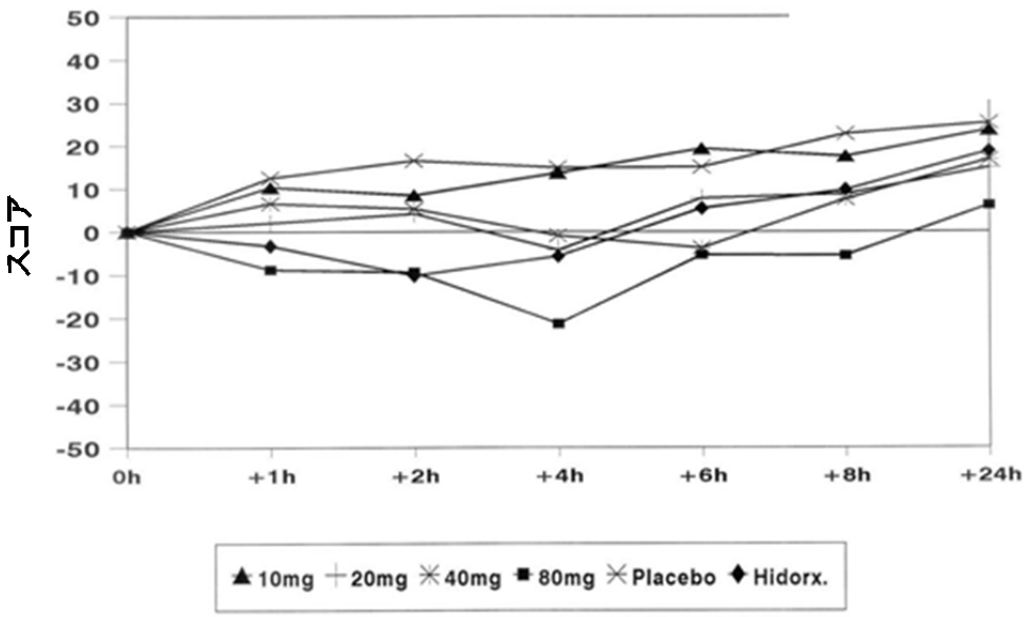


図 2.7.6.26-2 各治験薬投与後の D2 抹消試験の正答数

［5.3.4.1.3 Addendum II Fig. 6 を改変］

連想検査（図 2.7.6.26-3、図 2.7.6.26-4、図 2.7.6.26-5 及び図 2.7.6.26-6）では、全ての治験薬で単純刺激に対する反応時間が増加し、ルパタジンフマル酸塩 80 mg で最も増加した（投与後 8 時間で 0.0610 秒増加）。複雑刺激に対する反応時間及び選択時間への影響は認められなかったが、運動時間には影響が認められ、ルパタジンフマル酸塩 80 及び 40 mg は運動時間が増加した（それぞれ投与後 2 時間で 0.0352 秒増加、投与後 1 時間で 0.0165 秒増加）。

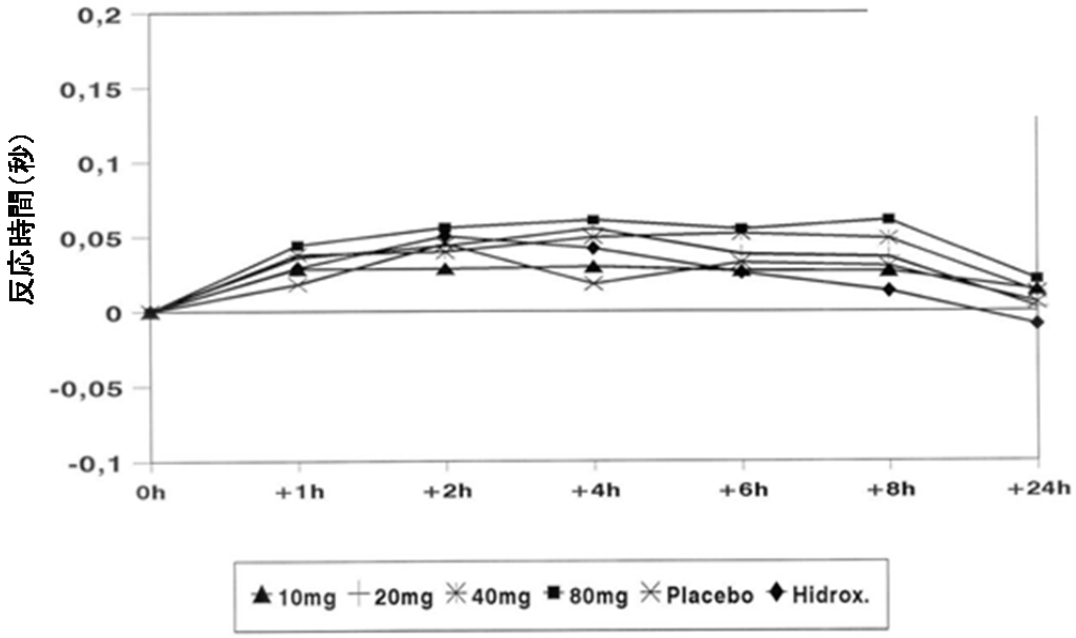


図 2.7.6.26-3 各治験薬投与後の単純刺激に対する反応時間

[5.3.4.1.3 Addendum II Fig. 9 を改変]

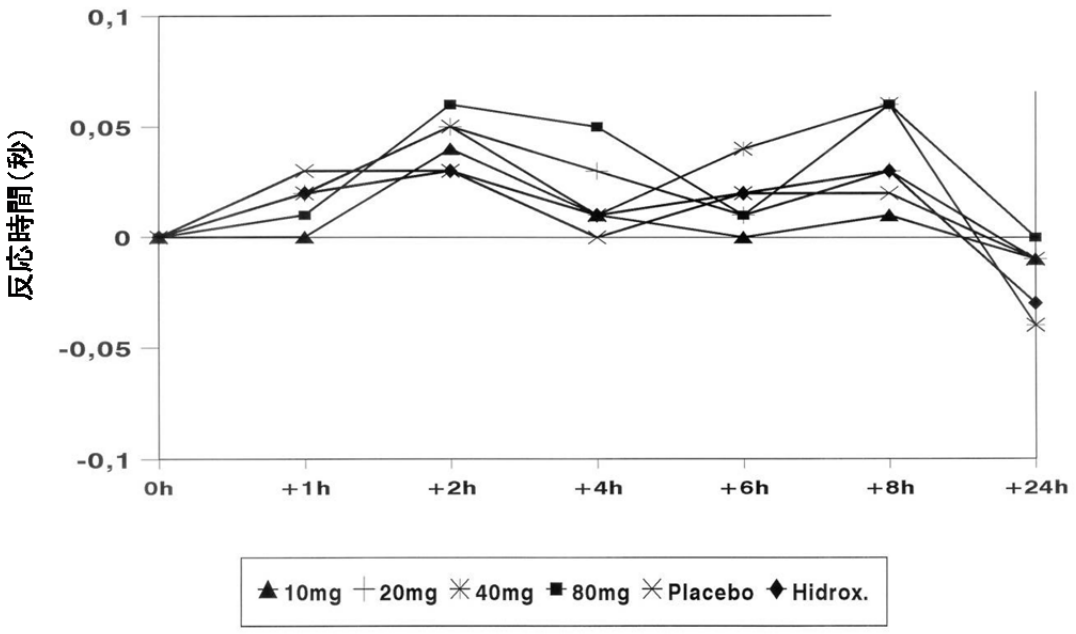


図 2.7.6.26-4 各治験薬投与後の複雑刺激に対する反応時間

[5.3.4.1.3 Addendum II Fig. 10 を改変]

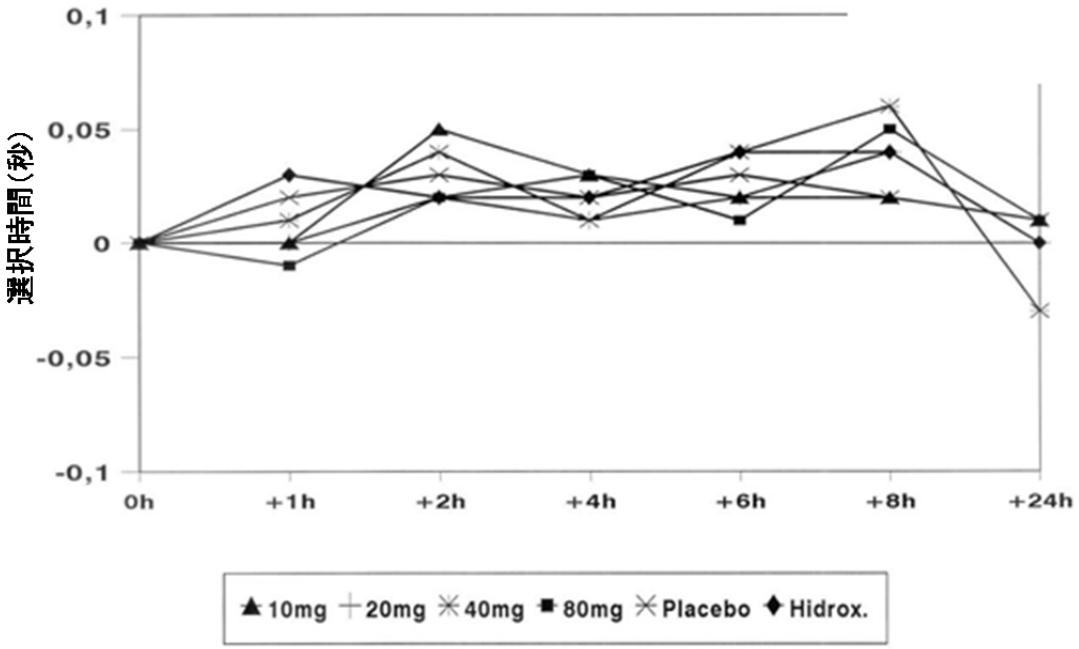


図 2.7.6.26-5　各治験薬投与後の複雑刺激に対する選択時間

［5.3.4.1.3 Addendum II Fig. 11 を改変］

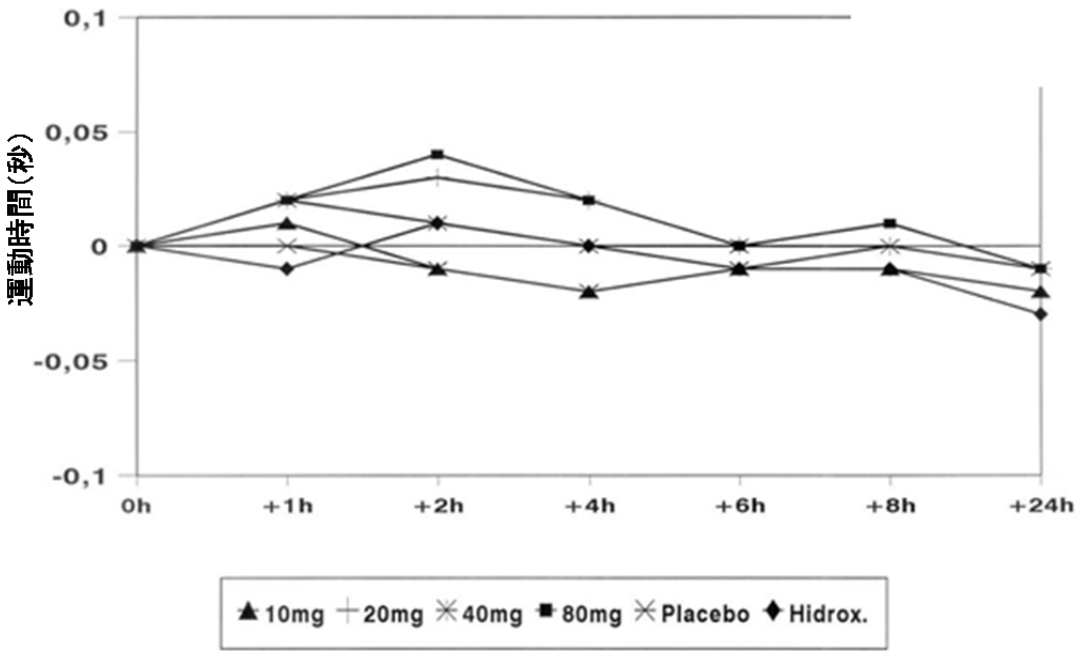


図 2.7.6.26-6　各治験薬投与後の複雑刺激に対する運動時間

［5.3.4.1.3 Addendum II Fig. 12 を改変］

認知検査（パウリテスト、図 2.7.6.26-7）では、プラセボ及びルパタジンフマル酸塩 10 mg で計算問題の正答数が同様に増加した（それぞれ投与後 8 時間で 9.38 及び 7.50 増加）。ルパタジンフマル酸塩 80 mg は正答数の増加が少なく、投与後 6 時間まで見られなかった（最も正答数が増

加したのは投与後 24 時間で 7.39 増加)。ヒドロキシジンは正答数の低下が見られ、投与後 2 時間で最も低下し（正答数 4.11 低下)、投与後 4 時間に回復した。

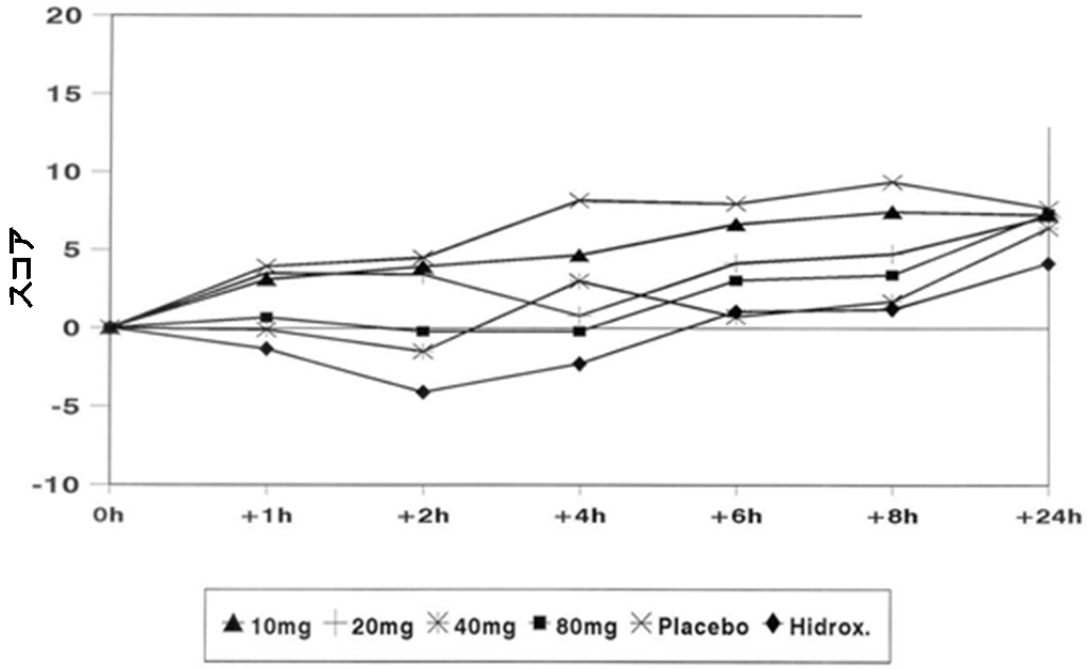


図 2.7.6.26-7 各治験薬投与後のパウリテストの正答数

[5.3.4.1.3 Addendum II Fig. 13 を改変]

記憶検査（図 2.7.6.26-8）において、数字認識の正答数はヒドロキシジン及びルパタジンフマル酸塩 80 mg 投与後で同様に低下し、投与後 2 時間で最大の低下が認められた（それぞれ 6.61 及び 8.16 低下)。

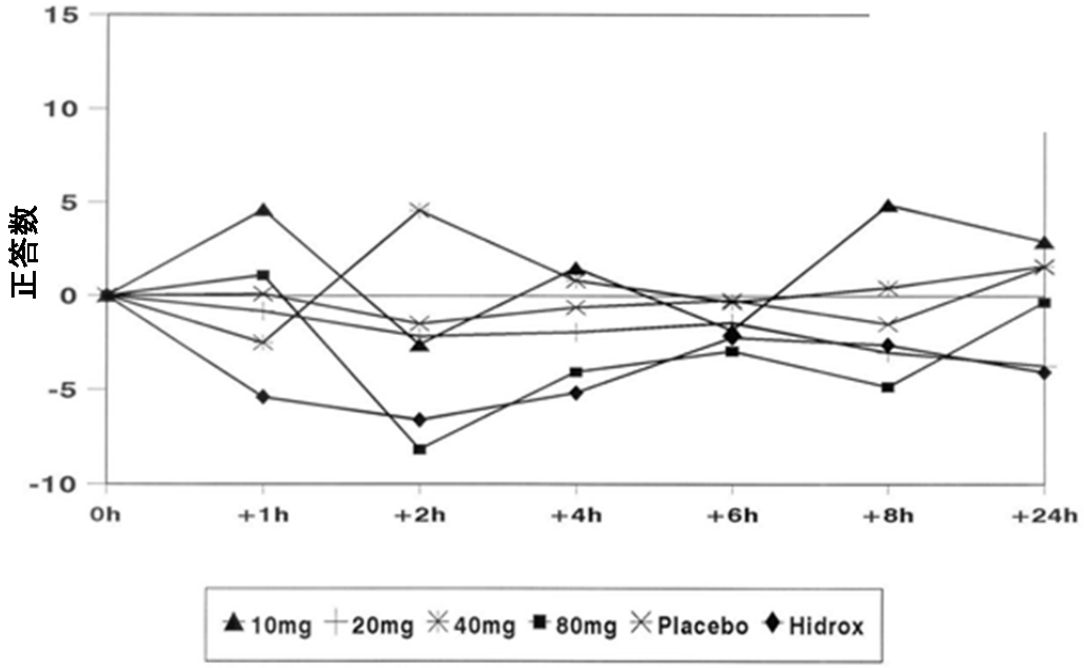


図 2.7.6.26-8　各治験薬投与後の記憶検査（数字認識）の正答数

［5.3.4.1.3 Addendum II Fig. 15 を改変］

中枢作用に関する客観的評価項目では、全評価時点を総合して異なる投与間に有意な影響が認められた（$\chi^2 = 104.67$、$p < 0.001$）。ヒドロキシジン及びルパタジンフマル酸塩 20、40 及び 80 mg 投与後の中枢抑制はプラセボと比較して有意に強かった（$p < 0.01$）。ルパタジンフマル酸塩 10 mg はルパタジンフマル酸塩 40 及び 80 mg 並びにヒドロキシジンと比較して中枢抑制が有意に弱く（$p < 0.01$）、ルパタジンフマル酸塩 20 mg も同様にルパタジンフマル酸塩 80 mg（$p < 0.05$）及びヒドロキシジン（$p < 0.01$）と比較して中枢抑制が有意に弱かった。

投与後 8 時間までの全評価時点で、治験薬の有意な影響が認められた。ヒドロキシジン（投与後 1、2、4 及び 6 時間）、ルパタジンフマル酸塩 80 mg（投与後 2、4 及び 8 時間）、ルパタジンフマル酸塩 40 mg（投与後 6 及び 8 時間）、ルパタジンフマル酸塩 20 mg（投与後 4 時間）及びルパタジンフマル酸塩 10 mg（投与後 4 時間）は、プラセボと比較して中枢抑制が有意に強かった。ヒドロキシジン（投与後 1 及び 2 時間）、ルパタジンフマル酸塩 80 mg（投与後 8 時間）、ルパタジンフマル酸塩 40 mg（投与後 6 時間）は、ルパタジンフマル酸塩 10 mg と比較して中枢抑制が強かった。

ヒドロキシジンは投与後 1、2 及び 4 時間に投与前と比較して中枢抑制が有意に強かった。ルパタジンフマル酸塩 80 mg は投与後 2、6 及び 8 時間に投与後 24 時間と比較して中枢抑制が有意に強かった。ルパタジンフマル酸塩 40 mg は投与後 6 時間に投与前及び投与後 2 時間と比較して中枢抑制が有意に強かった。

② 中枢作用に対する主観的評価項目

VAS スケールを用いた気分状態の評価では、プラセボ投与後は全ての評価時点においてベースライン時と比較して活動的であり（投与後 4 時間で最大 13.28 mm 減少）、眠気が少なかった（投

与後 8 時間で最大 16.66 mm 増加)。ルパタジンフマル酸塩 80 mg 投与後は活動性の低下（投与後 4 時間で 12.17 mm、6 時間で 11.50 mm 増加）及び眠気の増強（投与後 4 時間で 19.00 mm、6 時間で 20.55 mm 減少）が認められた。ヒドロキシジン 25 mg は投与後 2 時間で最大の活動性低下（8.23 mm 増加）及び眠気の増強（10.27 mm 減少）が認められた。程度は小さいが、ルパタジンフマル酸塩の他の用量投与後においても同様に活動性低下と眠気の増強が認められた。最大の影響は、ルパタジンフマル酸塩 40 mg 投与後 2 時間（活動性 4.78 mm、眠気 13.83 mm)、ルパタジンフマル酸塩 20 mg 投与後 4 時間（活動性 8.94 mm、眠気 8.77 mm）で認められ、ルパタジンフマル酸塩 10 mg は投与後 1 時間で活動性の低下は見られず眠気の増強（眠気 2.56 mm）が認められた。

Hindmarch's Questionnaire 及び Saletu's Questionnaire を用いた睡眠の質の評価では、Hindmarch's Questionnaire の眠りやすさに関する項目のみで有意差が認められた。非常に眠りやすいと回答した被験者は、主にヒドロキシジン並びにルパタジンフマル酸塩 40 及び 80 mg 初回投与後 24 時間時点の被験者であった（ベースライン時からの差はそれぞれ 16.00 及び 11.23 mm)。

3） 抗ヒスタミン作用

全ての用量のルパタジンフマル酸塩及びヒドロキシジンは、投与後 120 時間を除く全評価時点においてプラセボと比較し、抗ヒスタミン作用に有意差が認められた。

丘疹面積の抑制は､ルパタジンフマル酸塩 80 mg 及びヒドロキシジンで最も強く認められた(それぞれ投与後 6 時間で 68.71 及び 80.94 mm^2 減少)。丘疹抑制作用は投与後 4～8 時間（平均 76.06 mm^2）で強く認められ、発赤抑制作用は投与後 4～24 時間（平均 890.46 mm^2）で強く認められた後減弱した。ルパタジンフマル酸塩 80 mg はヒドロキシジンより抑制作用が強く、また、より長期間（投与後 96 時間）まで持続した。

ルパタジンフマル酸塩 10、20 及び 40 mg 投与後、用量依存的な丘疹及び発赤抑制作用が認められた。ルパタジンフマル酸塩 10 mg 投与後の最大抑制作用は投与後 6 時間で認められ（丘疹は 39.18 mm^2、発赤は 271.31 mm^2 減少)、丘疹抑制作用は投与後 8 時間、発赤抑制作用は投与後 72 時間まで持続した。ルパタジンフマル酸塩 20 mg の抑制作用は投与後 4～8 時間で強く認められ（丘疹は 47.08 mm^2、発赤は 607.86 mm^2 減少)、丘疹抑制作用は投与後 24 時間、発赤抑制作用は投与後 96 時間まで持続した。ルパタジンフマル酸塩 40 mg の抑制作用は投与後 4～8 時間で強く認められ（丘疹は 58.43 mm^2、発赤は 789.89 mm^2 減少)、丘疹抑制作用は投与後 24 時間、発赤抑制作用は投与後 96 時間まで持続した。

そう痒、熱感及び疼痛の主観的評価では、いずれも有意差はなかった。

4） 抗コリン作用

唾液分泌量には、いずれの治験薬投与後においても明らかな影響はなかった。

5） 忍容性

治験薬投与との因果関係が「関連あり」と判断された有害事象は報告されず、血行動態又は安全性に関する生物学的パラメーターに意義のある変化は認められなかった。

治験中に報告された有害事象は 1 件であり、ルパタジンフマル酸塩 40 mg 投与後 108 時間（1 回目投与 4 日目）に、ヒスタミンの反復皮内投与に対する反応と考えられるアレルギー反応が認められた。被験者は治験を中止した。

（3） 結論

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て明らかな中枢抑制が認められ、それより程度は小さいもののルパタジンフマル酸塩 40 mg 投与後においても中枢抑制が見られた。ルパタジンフマル酸塩による中枢抑制はヒドロキシジンより発現及び回復が遅かった。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明らかな変動は認められなかった。主観的評価において、全ての用量のルパタジンフマル酸塩フマル酸塩は、プラセボと比較し、差が認められ、ルパタジンフマル酸塩 80 mg で最も大きな差が見られた。

抗ヒスタミン作用の評価において、全ての用量のルパタジンフマル酸塩及びヒドロキシジンは、プラセボと比較し、有意差が認められ、ルパタジンフマル酸塩では明らかな用量相関性が見られた。丘疹面積を指標とした抑制作用は、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。

忍容性の評価では、1 件の有害事象が認められた。血行動態又は安全性に関する生物学的パラメーターに意義のある変化は認められなかった。

結論として、ルパタジンフマル酸塩 10 及び 20 mg は治療効果があると考えられ、明らかで持続的な抗ヒスタミン作用が見られた。また、有意な変動は認められず、中枢への影響はないものと考えられた。

2.7.6.27 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、資料番号 5.3.4.1.4、参考資料）

（1） 試験方法

試験課題名	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
目的	主要目的 ルパタジン（10 及び 20 mg）フマル酸塩をアルコールと同時単回投与した時の、アルコールの中枢作用に及ぼす影響を評価する。 副次目的 治験薬の抗ヒスタミン作用及び忍容性の評価、並びにルパタジン（10 及び 20 mg）及びその代謝物の薬物動態パラメーターを測定する。
試験デザイン	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
被験者数	計画時：20 例 試験未完了：2 例 解析時：18 例
対象被験者	主要な組入れ基準 18～40 歳の男女被験者で、精神運動機能検査結果が年齢に対して期待される程度であり、アルコール依存症の既往がなく、脳波検査で後頭部に明確な α 波が認められる者
治験薬及び投与方法	ルパタジン（以下特段の記載のない限り、ルパタジン遊離塩基を示す） 剤型：10 mg 錠（フマル酸塩として 12.8 mg）、20 mg 錠（フマル酸塩として 25.6 mg） 投与経路：経口投与 ヒドロキシジン 剤型：25 mg 錠 投与経路：経口投与 セチリジン 剤型：10 mg 錠

	投与経路：経口投与 エタノール 投与量：0.8 g/kg 投与経路：経口投与 調整手順：濃度 40%のアルコール（ウォッカ）をオレンジジュースで希釈し、総量 400 mL とした。 プラセボ 剤型：ルパタジン製剤と同じ組成の錠剤 投与経路：経口投与 エタノールプラセボ 投与量：0 g/kg 投与経路：経口投与 調整手順：水をオレンジジュースで希釈し、総量 400 mL とした。
試験方法	ルパタジン 10 及び 20 mg、セチリジン 10 mg、ヒドロキシジン 25 mg 及びプラセボを、アルコール 0.8 g/kg と同時に単回投与した。各単回投与の間は 14 日間以上のウォッシュアウト期間を設定した。 薬剤は、A から E の 6 種類の組み合わせを無作為に割り付けた。 A：ルパタジン 10 mg + エタノール B：ルパタジン 20 mg + エタノール C：エタノール + エタノールプラセボ D：セチリジン 10 mg + エタノール E：ヒドロキシジン 25 mg + エタノール F：プラセボ + エタノールプラセボ
投与期間	単回投与（6 回）
評価項目及び評価方法	中枢作用の評価： · 量的脳波記録、精神運動機能検査（タッピング、微細運動能力、眼振）、知覚検査（臨界融合シンチレーション頻度、時間評価）注意力検査（D2 抹消試験）、連想検査（単純反応時間）の客観的評価及び主観的評価（11 段階の視覚的アナログ尺度）を投与前並びに投与後 1、2、4、6、8 及び 10 時間に実施した。 抗ヒスタミン作用の評価： · ヒスタミンの皮内注射により誘発された膨疹及び発赤の阻害を定量評価した。評価は投与前並びに投与後 1、2、4、6、

	8 及び 10 時間に実施した。 忍容性評価： · 血圧、心拍数及び呼吸数、体温、心電図、臨床検査値及び有害事象により評価した。収縮期及び拡張期血圧、心拍数、呼吸数及び体温は、投与前並びに投与後 1、2、4、6、8、10 及び 24 時間に測定した。心電図及び臨床検査は各単回投与前及び投与後 24 時間に実施した。 薬物動態パラメーターの評価： · ルパタジン及び 2 種の代謝物（BCP 及び BCP-OH）並びにエタノールの血漿中濃度より C_{max}、t_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ を測定した。治験薬の薬物動態測定のための液検体は、投与前並びに投与後 1、2、4、6、8、10、24 及び 48 時間に採取した。血漿中アルコール濃度を測定するための血液検体は、投与前並びに投与後 0.5、1、1.5、2、4、6、8 及び 10 時間に採取した。
解析方法	薬力学に関する変数は、精神運動機能検査、主観的評価、皮膚ヒスタミン反応性試験並びに血圧、心拍数、呼吸数及び体温より得た。反復測定 ANOVA 及び Paired-t 検定を行った。さらに、精神運動機能検査及び主観的評価の全ての変数において、ノンパラメトリック法による全般的な評価を Friedman 順位和検定及び Wilcoxon-Wilcox 検定により実施した。 Hotelling T^2 検定による多変量解析を実施した。各群の変数は反復測定 MANOVA により得た。paird Student's t 検定により一変量解析を行い、アルコール 0.8 g/kg 単独摂取と治験薬及びアルコール 0.8 g/kg の同時投与により誘導された変化の差を解析した。 ルパタジン及び代謝物の薬物動態パラメーターの統計解析は、t 検定及び non-parametric Wilcoxon 検定により行った。異なる治療条件におけるアルコールの動態パラメーターの差は、ANOVA 及び non-parametric Friedman 検定により求めた。 記録された有害事象について、記述統計解析を行った。 心電図パラメーターでは、QT 及び QTc 増加のみを t 検定により評価した。
試験実施施設数	1 施設（スペイン）
試験実施期間	最初の被験者の登録日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最終被験者の事後検査日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

（2） 結果

1） 被験者の内訳

18 例の健康被験者（男性 9 例、女性 9 例）に治験薬の投与を開始した。2 例の被験者が個人的理由及び合併症によりそれぞれ治験を中止し、新たに 2 例の被験者が追加された。20 例の年齢［中央値（標準偏差）、以下同じ］は 23.6 歳（2.1）であった。体重、身長及び BMI はそれぞれ 64.3（9.8） kg、1.68（0.10） m 及び 22.7（1.8） kg/m^2 であった。重大な逸脱は認められなかった。

治験を中止した 2 例の詳細を以下に示す。

- 被験者番号 17：初回投与後、初回の投与期間を完了せずに治験を中止した。中止理由は聴取できなかった。治験終了時の検査実施のために電話にて連絡を試みたが、被験者は来院しなかった。予定されていた治験薬投与は、新たな被験者（被験者番号 19）を組み入れ実施した。
- 被験者番号 11：4 回目の投与期間完了後、ヘモグロビンが許容範囲より低値となった。検査を繰り返し実施したところ、ヘモグロビン低値が持続していた。他の赤血球パラメーターに関連する障害が認められなかったことから、栄養不足によるものと考えられた。口頭で確認したところ、被験者の状況と一致した。しかしながら、被験者が食事パターンの変更に同意後、正常値となる前に、鉄欠乏性貧血の診断が確認された。その後、治療を要する合併症であることから本被験者を治験から除外した。予定されていた治験薬投与は、新たな被験者（被験者番号 20）を組み入れ実施した。

2） 薬物動態パラメーター

ルパタジン、BCP 及び BCP-OH の AUC 及び C_{max} を表 2.7.6.27-1、表 2.7.6.27-2 及び表 2.7.6.27-3 並びに t_{max} を表 2.7.6.27-4 に示す。ルパタジン及び BCP のピーク時の濃度は同様であり、BCP-OH より明らかに低かった。ルパタジン 10 及び 20 mg を比較すると、ルパタジン 20 mg はルパタジンのピーク濃度がルパタジン 10 mg の約 3 倍であり、それぞれの代謝物のピーク濃度は約 2 倍であった。AUC は BCP-OH が最も高く、低い方から順にルパタジン、BCP、BCP-OH であった。

表 2.7.6.27-1　ルパタジンの薬物動態パラメーター

	ルパタジン 10 mg				ルパタジン 20 mg			
	平均値	標準偏差	信頼区間下限	信頼区間上限	平均値	標準偏差	信頼区間下限	信頼区間上限
$AUC_{0-\infty}$（μg·h/mL）	9.3559	4.3917	7.3270	11.3848	22.2767	13.2155	16.1715	28.3819
AUC_{0-t}（μg·h/mL）	7.7947	4.4639	5.7325	9.8569	20.6303	12.7896	14.7214	26.5388
C_{max}（μg/mL）	2.6900	1.7400	1.8862	3.4938	6.9300	5.2200	4.5185	9.3415

［5.3.4.1.4：11.6.1 項 Table を改変］

表 2.7.6.27-2 BCP の薬物動態パラメーター

	ルパタジン 10 mg				ルパタジン 20 mg			
	平均値	標準偏差	信頼区間下限	信頼区間上限	平均値	標準偏差	信頼区間下限	信頼区間上限
$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	39.7316	15.2537	32.6848	46.7784	85.9697	28.5865	72.7634	99.1760
AUC_{0-t} (μg·h/mL)	34.3064	14.6833	27.5231	41.0897	77.8047	26.8309	65.4095	90.1999
C_{max} (μg/mL)	2.7600	0.9600	2.3165	3.2035	5.5100	1.2600	4.9279	6.0921

[5.3.4.1.4：11.6.1 項 Table を改変]

表 2.7.6.27-3 BCP-OH の薬物動態パラメーター

	ルパタジン 10 mg				ルパタジン 20 mg			
	平均値	標準偏差	信頼区間下限	信頼区間上限	平均値	標準偏差	信頼区間下限	信頼区間上限
$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	508.3716	191.5923	419.8605	596.8827	1061.9923	324.8953	911.8983	1212.0863
AUC_{0-t} (μg·h/mL)	455.2358	186.1790	369.2255	541.2461	923.6803	294.6001	787.5820	1059.7786
C_{max} (μg/mL)	22.7200	10.8600	17.7029	27.7371	42.1400	15.3700	35.0394	49.2406

[5.3.4.1.4：11.6.1 項 Table を改変]

表 2.7.6.27-4 ルパタジン、BCP 及び BCP-OH の t_{max}

	ルパタジン 10 mg			ルパタジン 20 mg		
	中央値	最小値	最大値	中央値	最小値	最大値
ルパタジン	2	1	2	1	1	2
BCP	2	1	4	2	1	6
BCP-OH	8	6	10	8	6	10

[5.3.4.1.4：11.6.1 項 Table を改変]

アルコールの動態パラメーターを表 2.7.6.27-5 に示す。アルコール及び各治験薬同時投与後のアルコールの血漿中濃度に有意差はなかった。

表 2.7.6.27-5　アルコールの動態パラメーター

		$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	AUC_{0-t} (μg·h/mL)	C_{max} (μg/mL)
ルパタジン 10 mg ＋アルコール 0.8 g/kg	平均値	120.59	65.78	21.30
	標準偏差	51.15	28.00	4.53
	信頼区間下限	96.96	52.84	19.21
	信頼区間上限	144.22	78.71	41.70
ルパタジン 20 mg ＋アルコール 0.8 g/kg	平均値	150.69	79.43	22.90
	標準偏差	70.72	33.13	4.86
	信頼区間下限	118.02	64.12	20.65
	信頼区間上限	183.36	94.73	25.14
アルコール 0.8 g/kg	平均値	123.96	73.89	23.62
	標準偏差	19.51	29.44	3.80
	信頼区間下限	114.95	60.29	21.86
	信頼区間上限	132.97	87.49	25.37
セチリジン 10 mg ＋アルコール 0.8 g/kg	平均値	142.02	82.25	23.52
	標準偏差	54.13	32.59	4.61
	信頼区間下限	117.01	67.19	21.39
	信頼区間上限	167.03	97.30	25.65
ヒドロキシジン 25 mg ＋アルコール 0.8 g/kg	平均値	140.48	77.48	24.12
	標準偏差	45.65	32.33	4.78
	信頼区間下限	119.39	62.54	21.91
	信頼区間上限	161.57	92.41	26.33

［5.3.4.1.4：11.6.2 項 Table を改変］

3）　脳波検査

各実薬投与後、脳波検査において意義のある変化が認められた。

アルコール 0.8 g/kg 単回摂取後で作用が最も強く、特にα波は投与後 1 時間に最大となり 4 時間まで持続した。アルコールと各抗ヒスタミン薬（ヒドロキシジン 25 mg、セチリジン 10 mg、ルパタジン 10 及び 20 mg）の同時投与では、アルコールによる影響は振れ幅及び持続時間（2 時間後までのみが関連）共に減少した。また、投与後 4 時間にアルコール単独摂取時と比較して明らかな変化が認められた。最終の評価時点においてもプラセボと比較して明らかな変化が認められ、文献に述べられる鎮静性が低い抗ヒスタミン薬の特徴と同様のパターンであった。

抗ヒスタミン薬及びアルコール 0.8 g/kg の同時投与による神経生理学的作用の低下は併用による薬力学的相互作用と考えられた。また、抗ヒスタミン薬及びアルコールの併用は、異なる経時変化で、逆相信号の脳波のスペクトル成分にパターン変化を生じさせると考えられた。ヒドロキシジン 25 mg は、投与後 1 時間においてアルコールとの相互作用が最も強く、投与後 4 時間までの間に鎮静性抗ヒスタミン薬の特徴的な変化が明らかに認められた。セチリジン 10 mg とアルコール 0.8 g/kg の併用により生じたプロファイルの変化は、ヒドロキシジン 25 mg より程度は低いものの同様であった。ルパタジン 10 及び 20 mg とアルコール 0.8 g/kg の同時投与においても、投与後 1 時間にアルコール 0.8 g/kg 単独摂取後に認められた神経生理学的作用の低下が見られた。その後、この変化は鎮静性抗ヒスタミン薬と関連があると考えられたが、用量相関性は認められなかった。各治験薬投与後に異なる経時変化で逆相信号の脳波のスペクトル成分にパターン変化が生じたことから、薬力学的相互作用は抗ヒスタミン薬及びアルコールの併用によるものであると考えられた。

また、ノンパラメトリック法による全体的な評価に基づき、相互作用は、ヒドロキシジン 25 mg が最も強く、セチリジン 10 mg、ルパタジン 10 及び 20 mg は同程度であった。

4） 精神運動機能評価

精神運動機能評価では全ての実薬投与後でプラセボと比較して有意な機能抑制が見られ、この抑制は投与後 2 時間以内に強く認められた。実薬とアルコール 0.8 g/kg の同時投与後、抑制が強く認められた方から順に、ヒドロキシジン 25 mg、ルパタジン 20 mg、セチリジン 10 mg、ルパタジン 10 mg、アルコール単独であった。

アルコール 0.8 g/kg とヒドロキシジン 25 mg 同時投与後に最大の抑制が見られ、ルパタジン 10 mg とアルコール 0.8 g/kg 同時投与による抑制と比較し、有意に強かった。アルコール 0.8 g/kg とセチリジン 10 mg 又はルパタジン 20 mg の同時投与は、アルコール単独摂取と比較し、有意な抑制が認められた。ルパタジン 10 mg とアルコール 0.8 g/kg の同時投与は、アルコール単独摂取と比較し、抑制が強かったが、有意差はなかった。

5） 主観的評価

全ての単回投与（アルコール 0.8 g/kg の単独摂取又は抗ヒスタミン薬の同時投与）において、主観的な影響がプラセボと比較し、より多く報告され、有意差が認められた。ただし、アルコール 0.8 g/kg とヒドロキシジン 25 mg 又はセチリジン 10 mg の同時投与において、主観的な知覚への影響の強さは、客観的な精神運動機能評価とは異なり、アルコール単独摂取と比較し、弱かった。ルパタジン 10 及び 20 mg 投与で、アルコール 0.8 g/kg 摂取で得られた効果への関連性において、明らかな変化は認められず、主観的評価への関与はルパタジン 20 mg で高かった。

6） 抗ヒスタミン作用

アルコール 0.8 g/kg と全ての実薬の同時投与において、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 投与においても、プラセボと比較し、膨疹及び発赤を有意に抑制した。また、ルパタジン 20 mg は他の実薬より程度は弱いものの、ルパタジン 10 mg と比較して抑制が強かった。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。

7） 忍容性

各治験薬投与後、心拍数を除き、拡張期及び収縮期血圧、呼吸数、体温、QT 及び QTc 間隔は各治験薬投与前と比較して有意差はなかった。

有害事象一覧を表 2.7.6.27-6 に示す。

治験中に発現した重篤な有害事象はなかった。2 件（扁桃炎及び事故による挫傷）の有害事象はウォッシュアウト期間中に発現し、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。その他の有害事象は頭痛、悪心、嘔吐、浮動性めまい又は下痢であり、治験薬及びアルコールとの因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。

血行動態又は安全性に関わる生物学的パラメーターにおいて意義のある変化は認められなかった。血液動態又は心電図パラメーターにおいて各治験薬投与の間に有意差はなかった。

表 2.7.6.27-6　有害事象一覧

被験者番号	有害事象	重症度	処置	転帰	因果関係	治験薬
2	頭痛	軽度	なし	回復	関連あるかもしれない	ルパタジン 10 mg
2	頭痛	中等度	なし	回復	関連あるかもしれない	プラセボ
4	悪心	重度	なし	回復	関連あるかもしれない	ルパタジン 10 mg
7	浮動性めまい	重度	なし	回復	関連あるかもしれない	アルコール
9	頭痛	中等度	なし	回復	おそらく関連あり	ルパタジン 20 mg
11	頭痛	軽度	なし	回復	関連あるかもしれない	ルパタジン 10 mg
11	悪心	重度	なし	回復	関連あるかもしれない	ルパタジン 20 mg
11	悪心	軽度	なし	回復	関連あるかもしれない	ルパタジン 20 mg
11	嘔吐	軽度	なし	回復	関連あるかもしれない	ルパタジン 20 mg
11	頭痛	軽度	なし	回復	関連あるかもしれない	アルコール
13	頭痛	軽度	なし	回復	関連あるかもしれない	アルコール
18	扁桃炎	中等度	治療	回復	関連なし	ウォッシュアウト
19	頭痛	中等度	なし	回復	関連あるかもしれない	アルコール
19	悪心	重度	なし	回復	関連あるかもしれない	アルコール
19	嘔吐	中等度	なし	回復	関連あるかもしれない	アルコール
20	挫傷	中等度	治療	回復	関連なし	ウォッシュアウト
20	頭痛	中等度	治療	未回復	関連あるかもしれない	ヒドロキシジン
20	頭痛	軽度	なし	未回復	関連あるかもしれない	ヒドロキシジン
20	頭痛	中等度	なし	回復	関連あるかもしれない	ヒドロキシジン
20	下痢	重度	食事療法	未回復	関連あるかもしれない	ヒドロキシジン
20	下痢	中等度	食事療法	回復	関連あるかもしれない	ヒドロキシジン

［5.3.4.1.4：12.2 項 Table を改変］

（3）　結論

全ての実薬とアルコール 0.8 g/kg の同時投与で、明らかな抗ヒスタミン作用が認められ、作用は弱い方から順にルパタジン 10 mg、ルパタジン 20 mg、ヒドロキシジン 25 mg、セチリジン 10 mg であった。

実薬の単回投与とアルコールの血漿中濃度の時間推移に薬物動態学的相互作用は見られなかった。

ルパタジンの薬物動態の結果より、ルパタジン 10 及び 20 mg の用量間で線形性が認められ、C_{max} 及び AUC が増加した。t_{max} は変化しなかった。ルパタジンの代謝物において、BCP-OH は BCP と比較し、より曝露量が多かった。

客観的精神運動機能検査において、薬力学的相互作用はヒドロキシジン 25 mg、セチリジン 10 mg 及びルパタジン 20 mg の同時投与で認められ、アルコール 0.8 g/kg による機能抑制を増強した。ルパタジン 10 mg とアルコール 0.8 g/kg の同時投与は、精神運動機能評価において相互作用が最も少なく、アルコール単独与摂取と比較して機能抑制は認められたが、有意差はなかった。

客観的評価における機能抑制の程度は、少ない方から順に、アルコール 0.8 g/kg、ルパタジン 10 mg、セチリジン 10 mg、ルパタジン 20 mg、ヒドロキシジン 25 mg であった。

主観的評価による中枢作用の評価において、アルコール 0.8 g/kg とセチリジン 10 mg 又はヒドロキシジン 25 mg の同時投与後にメタ認知への影響が見られた。そのため、客観的評価ではより強い機能抑制が生じたが、他の治験薬投与後よりも関連が少ないと報告された。ルパタジン 10 又は 20 mg 投与で、アルコール 0.8 g/kg 単独摂取と比較して有意差はなかった。ルパタジン 20 mg ではより強い主観的評価への関連が見られた。主観的評価において、関連の程度が低い方から順に、ヒドロキシジン 25 mg、セチリジン 10 mg、ルパタジン 10 mg、アルコール 0.8 g/kg、ルパタジン 20 mg であった。

同時投与時に神経生理学的な薬力学的相互作用が見られた。この相互作用により逆相信号プロファイルはアルコール 0.8 g/kg 単独摂取時から程度は低いものの変化した。この作用はヒドロキシジン 25 mg で強く、セチリジン 10 mg においても関連が認められた。ルパタジン 10 又は 20 mg との同時投与では、アルコール 0.8 g/kg 単独摂取と比較して影響が認められ、程度はセチリジン 10 mg の同時投与と同様であり、明らかな用量相関性は認められなかった。

ルパタジン 20 mg とアルコール 0.8 g/kg の同時投与では有意な機能抑制が認められた。ルパタジン 10 mg とアルコール 0.8 g/kg の同時投与では最も良い安全性プロファイルが得られた。しかし、アルコール単独摂取時と有意差はなかったものの、機能抑制を評価する一連の検査で抑制が認められた項目も見られた。

以上より、ルパタジンとアルコールを併用する際は注意を要する。

2.7.6.28 SAR 患者を対象とした二重盲検比較試験（試験番号：TK-041-0101、資料番号 5.3.5.1.1ar、評価資料）

（1） 試験方法

試験課題名	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
試験番号	TK-041-0101
目的	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。
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
被験者数	計画時：900 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。 同意取得例数：1266 例 導入期用治験薬投与例数：1174 例 治療期用治験薬投与例数：900 例 有効性解析対象例数：900 例
対象被験者	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）を全て有し、総鼻症状スコア（各 NSS 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共に本人からも同意（assent）を得た者

	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 · 非 AR（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 <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。
治験薬及び投与方法	被験薬：TK-041（ルパタジン） 剤型：ルパタジン 10 mg 錠（ルパタジンフマル酸塩として 12.8 mg） 投与経路：経口投与 ロット番号：1401 対照薬：TK-041P（プラセボ） 剤型：ルパタジン 10 mg 錠と同一の添加物を含有する錠剤 投与経路：経口投与 ロット番号：1401 投与方法 治療期について、下記の投与方法を設定した。 · ルパタジン 10 mg 群：TK-041 及び TK-041P 各 1 錠 · ルパタジン 20 mg 群：TK-041 2 錠 · プラセボ群：TK-041P 2 錠
試験方法	試験計画を表 2.7.6.28-1 に示す。 導入期：導入期用治験薬（TK-041P）2 錠を 1 日 1 回朝食前に 1 週間経口投与した。 治療期：無作為に割り付けられた治療期用治験薬 2 錠（TK-041 を 2 錠、TK-041P を 2 錠若しくは TK-041 及び TK-041P を各 1 錠）を 1 日 1 回朝食前に 2 週間経口投与した。
投与期間	3 週間（導入期：1 週間、治療期：2 週間）
評価項目及び評価方法	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 2.7.6.28-2、表 2.7.6.28-3 及び表 2.7.6.28-4）から選択し、患者日誌に記載した。 ＜有効性評価項目＞ 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（表 2.7.6.28-5）について、治療期開始日（Visit 3）と 2 週後（Visit 5）又は中止時を比較 ・ 治療期 2 週後（Visit 5）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（Visit 5）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（Visit 3）及び治療期 2 週後（Visit 5）又は中止時の JRQLQ を比較 ＜安全性評価項目＞ ・ 有害事象 有害事象の発現（臨床検査値の異常変動を含む）：治験薬との因果関係

	が有の有害事象及び因果関係の有無を問わない有害事象のそれぞれについて発現状況（種類、発現率）を評価 ・ 臨床検査 治療期開始日（Visit 3）、治療期 2 週後（Visit 5）又は中止時の基準値逸脱及び異常変動の有無を評価 ・ バイタルサイン 治療期開始日（Visit 3）、治療期 2 週後（Visit 5）又は中止時の異常所見の有無を評価
解析方法	＜症例数の設計＞ 海外第 III 相試験（UR/FC[redacted]/III-01 試験）の結果を基に、本治験における各群の総鼻症状スコアの変化量をプラセボ群-3.9、10 mg 群-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。 ＜解析対象集団＞ 最大の解析対象集団：FAS 治験実施計画書に適合した対象集団：PPS 安全性解析対象集団：SAS 主要評価項目の解析については、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。副次評価項目については FAS を解析対象集団とした。 ＜有効性評価項目＞ <u>主要評価項目：</u> 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、投与群ごとに要約統計量を算出した。
- 総眼症状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、投与群ごとに要約統計量を算出した。
- 総合症状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、投与群ごとに要約統計量を算出した。
- 各症状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、投与群ごとに要約統計量を算出した。
- 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、投与群ごとに要約統計量を算出した。
- 総鼻症状スコア、総眼症状スコア、総合症状スコア及び各症状スコアについて、投与群ごとに治療期 2 週間の推移図を作成した。
- 各評価時期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。
- 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。
- 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。
- 各評価時期における QOL について、投与群ごとに集計した。
- 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。

＜安全性評価項目＞

- 有害事象

  治験薬投与後に発現した有害事象を MedDRA/J Ver.18.0 分類に基づいて分類し、発現件数、発現頻度及び発現率を SOC 別、PT 別、治験薬との因果関係別及び重症度別により、投与群ごとに集計した。また、Grade 3 以上の有害事象、Grade 4 以上の有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び重要な有害事象の発現状況について、投与群ごとに、発現件数、発現例数及び発現率を集計した。投与群の少なくとも 1 群以上で 1%以上の被験者に発現した有害事象について、SOC 及び PT 別に、投与群ごとに、発現件数、発現例数及び発現率を集計した。また、ルパタジンとの因果関係が有であった事象を副作用として、有害事象と同様に集計した。

- 臨床検査

  計量値については、測定値について、検査項目及び測定時期（スクリーニング、治療期開始日）ごとに要約統計量を算出した。また、治療期用

	治験薬投与例を対象に、投与群、検査項目及び測定時期（治療期開始日、治療期 2 週後又は中止時）ごとに要約統計量を算出した。計数値については、検査項目及び測定時期（スクリーニング又は導入期開始日、治療期開始日）ごとに集計した。また、治療期用治験薬投与例を対象に、投与群、検査項目及び測定時期（治療期開始日、治療期 2 週後又は中止時）ごとに集計した。基準値範囲内外について、血液学的検査及び血液生化学的検査の検査項目に関するクロス表（スクリーニング又は導入期開始日、治療期開始日）を作成した。また、治療期用治験薬投与例を対象に、血液学的検査及び血液生化学的検査の検査項目に関するクロス表（治療期開始日、治療期 2 週後又は中止時）を、投与群ごとに作成した。 ・ バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数） 測定値について、検査項目及び測定時期（スクリーニング又は導入期開始日、治療期開始日）ごとに要約統計量を算出した。また、治療期用治験薬投与例を対象に、投与群、検査項目及び測定時期（治療期開始日、治療期 2 週後又は中止時）ごとに要約統計量を算出した。 ＜部分集団解析＞ 有効性評価項目： 年齢区分、体重区分、性別、特異的 IgE 抗体定量検査、地域及び総鼻症状のベースライン値区分の分類で、以下の有効性評価項目について要約統計量の算出又は集計を行った。 ・ 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 ・ 治療期 2 週目の総眼症状スコアのベースラインからの変化量 ・ 治療期 2 週目の総合症状スコアのベースラインからの変化量 ・ 治療期 2 週目の各症状スコアのベースラインからの変化量 ・ 治療期 2 週目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 ・ 治療期 2 週後又は中止時における各鼻腔所見スコア ・ 治療期 2 週後又は中止時における患者の全般的印象 ・ 治療期 2 週後又は中止時における医師の全般的印象 ・ 治療期 2 週後又は中止時の JRQLQ 総合計スコアの治療期開始日からの変化量 有害事象： 年齢区分、体重区分、性別及び合併症の分類で、有害事象の発現状況について SOC 及び PT を用いて発現件数、発現例数及び発現率をそれぞれ集計した。また、副作用の発現状況についても、SOC 及び PT を用いて発現件数、発現例数及び発現率をそれぞれ集計した。
試験実施施設数	4 施設（日本）

試験実施期間	最初の被験者の同意取得日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の被験者の観察終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

表 2.7.6.28-1　試験計画

項目＼時期	スクリーニング[a]	導入期		治療期		中止時
Visit No.	1	2	3	4	5	
週 (± 日)	-9	-1 (± 2)	0	1 (± 2)	2 (± 2)	
同意取得	○	(○)				
適格性の確認	○	○	○			
被験者背景	○	(○)				
特異的 IgE 抗体検査[b]	○					
併用薬剤・療法	→	→	→	→	→	○
治験薬の交付及び回収：						
治験薬処方[c]		○	○	○		
服薬確認			○	○	○	○
残薬回収			○	○	○	○
有効性評価：						
患者日誌		→	→	→	→	○
患者日誌確認			○	○	○	○
鼻腔所見			○		○	○
医師の全般的印象					○	○
患者の全般的印象					○	○
JRQLQ			○		○	○
安全性評価：						
有害事象の確認		→	→	→	→	○
バイタルサイン	○	(○)	○		○	○
臨床検査	○	(○)	○		○	○
妊娠検査（女性）		○			○	○

a：スクリーニング検査は、導入期開始日（Visit 2）前の 56 日以内に実施する。スクリーニング来院時にスギ花粉に対するアレルギー検査結果（特異的 IgE 抗体検査）が陽性であることを確認できる場合、Visit1 と Visit2 は同日でもよい。Visit 2 の（○）は Visit 1 と Visit 2 が同日の場合を示す。
b：同意取得前 12 箇月以内のスギ花粉に対するアレルギー検査結果（特異的 IgE 抗体検査）がある場合、利用可能とする。
c：1 週間分を処方し、翌日朝からの服用を指示する。

[5.3.5.1.1ar 表 9.5-1 を引用]

表 2.7.6.28-2　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

［5.3.5.1.1ar 表 9.5-2 を引用］

表 2.7.6.28-3　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

［5.3.5.1.1ar 表 9.5-3 を引用］

表 2.7.6.28-4　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

［5.3.5.1.1ar 表 9.5-4 を引用］

表 2.7.6.28-5　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

［5.3.5.1.1ar 表 9.5-5 を引用］

（2） 結果

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.28-1 に示す。

同意取得した 1266 例の被験者に対してスクリーニングが実施され、1176 例が導入期を開始した。そのうち 1174 例に導入期用治験薬が投与され、導入期を完了した被験者のうち 900 例が無作為化され、治療期に移行した。治療期の各投与群の内訳は、プラセボ群 302 例、ルパタジン 10 mg 群 298 例、ルパタジン 20 mg 群 300 例であり、そのうちプラセボ群 299 例、ルパタジン 10 mg 群 296 例、ルパタジン 20 mg 群 298 例が治療期を完了した。

治療期に中止した被験者は 7 例で、被験者又はその代諾者からの同意撤回の申し出が 5 例（プラセボ群 2 例、ルパタジン 10 mg 群 2 例、ルパタジン 20 mg 群 1 例）、医学的理由以外（転院、転居等）が 1 例（ルパタジン 20 mg 群 1 例）、その他の理由（被験者の都合によりアローワンス内に来院できず、短期間で治験を終了したため）が 1 例（プラセボ群 1 例）であった。

治験実施計画書からの逸脱について、重要な逸脱に該当するものはなかった。

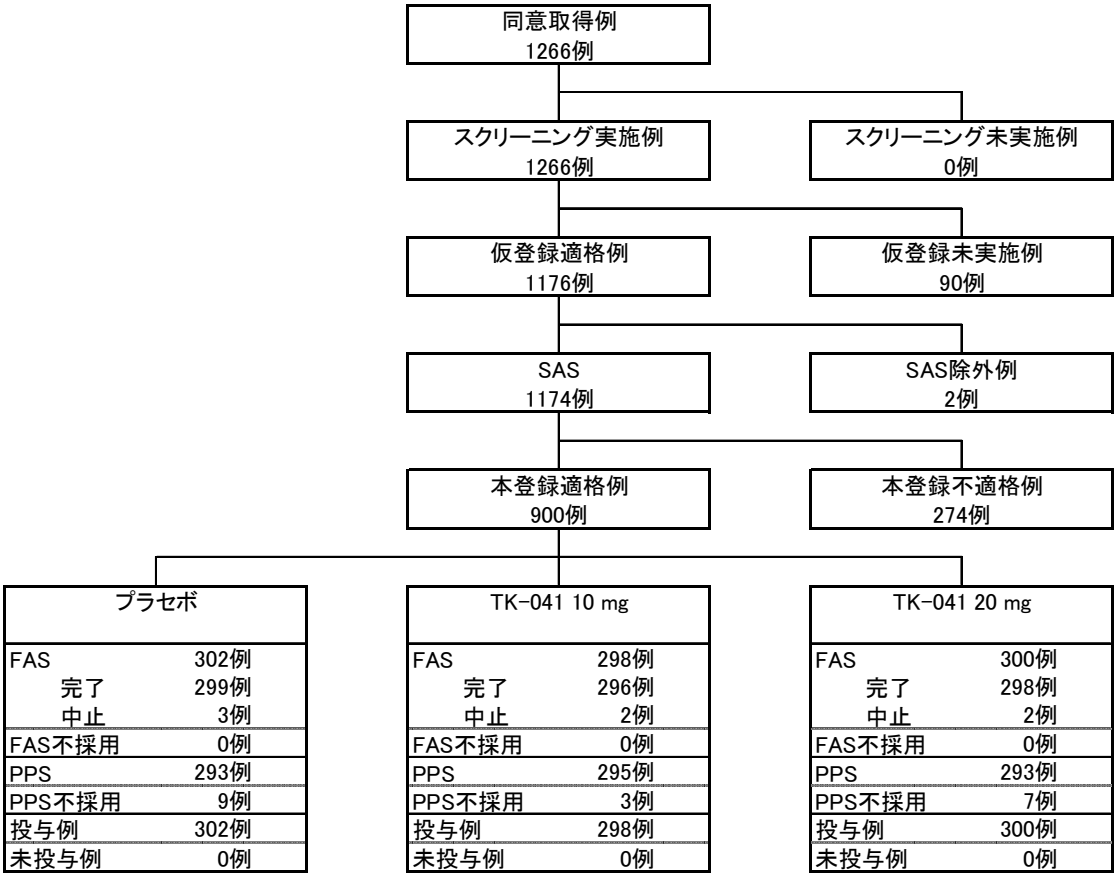


図 2.7.6.28-1　被験者の内訳

[5.3.5.1.1ar 図 10.1-1 を改変]

2） 人口統計学的特性及びベースライン特性

FAS の全体（12 歳以上 65 歳未満）の被験者背景を表 2.7.6.28-6 に示す。

性別、年齢（歳）、年齢（区分 1）、体重（kg）、罹病期間（月）、総鼻症状スコアのベースライン値のいずれにおいても、投与群間に大きな違いはなかった。

PPS の被験者背景も FAS とおおむね同様であった。

表 2.7.6.28-6　被験者背景（全体）

項目	統計量又は区分	投与群			FAS 全体（N = 900）
		プラセボ（N = 302）	ルパタジン 10 mg（N = 298）	ルパタジン 20 mg（N = 300）	
性別	男	146　(48.3%)	158　(53.0%)	153　(51.0%)	457　(50.8%)
	女	156　(51.7%)	140　(47.0%)	147　(49.0%)	443　(49.2%)
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	35.8　(13.1)	37.5　(13.0)	36.8　(13.0)	36.7　(13.0)
	中央値	37.0	40.0	39.0	39.0
	最小値 : 最大値	12 : 64	12 : 64	12 : 62	12 : 64
年齢（区分 1）	12～17 歳	37　(12.3%)	35　(11.7%)	36　(12.0%)	108　(12.0%)
	18～64 歳	265　(87.7%)	263　(88.3%)	264　(88.0%)	792　(88.0%)
体重（kg）	平均値（標準偏差）	59.24　(10.63)	60.47　(11.92)	59.00　(11.44)	59.57　(11.34)
	中央値	57.65	58.70	57.85	58.10
	最小値 : 最大値	37.5 : 98.5	30.9 : 96.8	29.7 : 103.3	29.7 : 103.3
罹病期間（月）	平均値（標準偏差）	193.8　(116.5)	201.3　(115.9)	196.1　(117.0)	197.1　(116.4)
	中央値	182.0	181.0	174.5	181.0
	最小値 : 最大値	24 : 602	14 : 614	23 : 578	14 : 614
総鼻症状スコアのベースライン値	6 以上 8 未満	89　(29.5%)	86　(28.9%)	78　(26.0%)	253　(28.1%)
	8 以上 12 未満	157　(52.0%)	155　(52.0%)	160　(53.3%)	472　(52.4%)
	12 以上	56　(18.5%)	57　(19.1%)	62　(20.7%)	175　(19.4%)

[5.3.5.1.1ar 表 11.2-1 を改変]

3)　有効性の結果

①　主要評価項目

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 2.7.6.28-7 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、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 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 2.7.6.28-7　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	ルパタジン 10 mg	ルパタジン 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：ルパタジン 10 mg 群とプラセボ群の差、ルパタジン 20 mg 群とプラセボ群の差を算出した。
b：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。

［5.3.5.1.1ar 表 11.4-1 を改変］

② 副次評価項目

a） 総鼻症状スコア

総鼻症状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（最小二乗平均）に対する ANCOVA モデルによる群間比較の結果を表 2.7.6.28-8 に示す。また、総鼻症状スコアの推移を図 2.7.6.28-2 に示す。

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 群共にプラセボ群に対して有意差が認められた（p＜0.001、p＜0.001）。

総鼻症状スコアの日ごとの平均の推移において、ルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群で本登録 2 日後（治療期用治験薬服薬 1 日目）から、プラセボ群に比較してベースラインからの減少が認められ、その後、本登録 14 日後（治療期終了時）まで継続していることが示された。

表 2.7.6.28-8　総鼻症状スコア（治療期 3 日間、治療期 1 週間、治療期 2 週間、最終評価時点のベースラインからの変化量に対する ANCOVA モデル）

評価時期	統計量	投与群		
		プラセボ	ルパタジン 10 mg	ルパタジン 20 mg
治療期 3 日間	最小二乗平均（95%信頼区間）	0.058（-0.258, 0.374）	-1.426（-1.746, -1.107）	-1.684（-2.002, -1.365）
	最小二乗平均の差 [a]（95%信頼区間）	—	-1.485（-1.857, -1.112）	-1.742（-2.113, -1.370）
	ANCOVA モデルによる群間比較 [b]	—	p＜0.001	p＜0.001
治療期 1 週間	最小二乗平均（95%信頼区間）	-0.019（-0.303, 0.264）	-1.355（-1.641, -1.069）	-1.666（-1.952, -1.380）
	最小二乗平均の差 [a]（95%信頼区間）	—	-1.336（-1.669, -1.002）	-1.647（-1.980, -1.313）
	ANCOVA モデルによる群間比較 [b]	—	p＜0.001	p＜0.001
治療期 2 週間	最小二乗平均（95%信頼区間）	-0.284（-0.557, -0.011）	-1.508（-1.783, -1.232）	-1.820（-2.095, -1.545）
	最小二乗平均の差 [a]（その 95%信頼区間	—	-1.224（-1.545, -0.903）	-1.536（-1.857, -1.215）
	ANCOVA モデルによる群間比較 [b]	—	p＜0.001	p＜0.001
最終評価時点	最小二乗平均（95%信頼区間）	-0.739（-1.094, -0.383）	-1.856（-2.215, -1.497）	-2.185（-2.544, -1.827）
	最小二乗平均の差 [a]（95%信頼区間）	—	-1.117（-1.535, -0.699）	-1.447（-1.865, -1.029）
	ANCOVA モデルによる群間比較 [b]	—	p＜0.001	p＜0.001

a：ルパタジン 10 mg 群とプラセボ群の差、ルパタジン 20 mg 群とプラセボ群の差を算出した。
b：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。

［5.3.5.1.1ar 表 11.4-3，表 11.4-4，表 11.4-5，表 11.4-6 を改変］

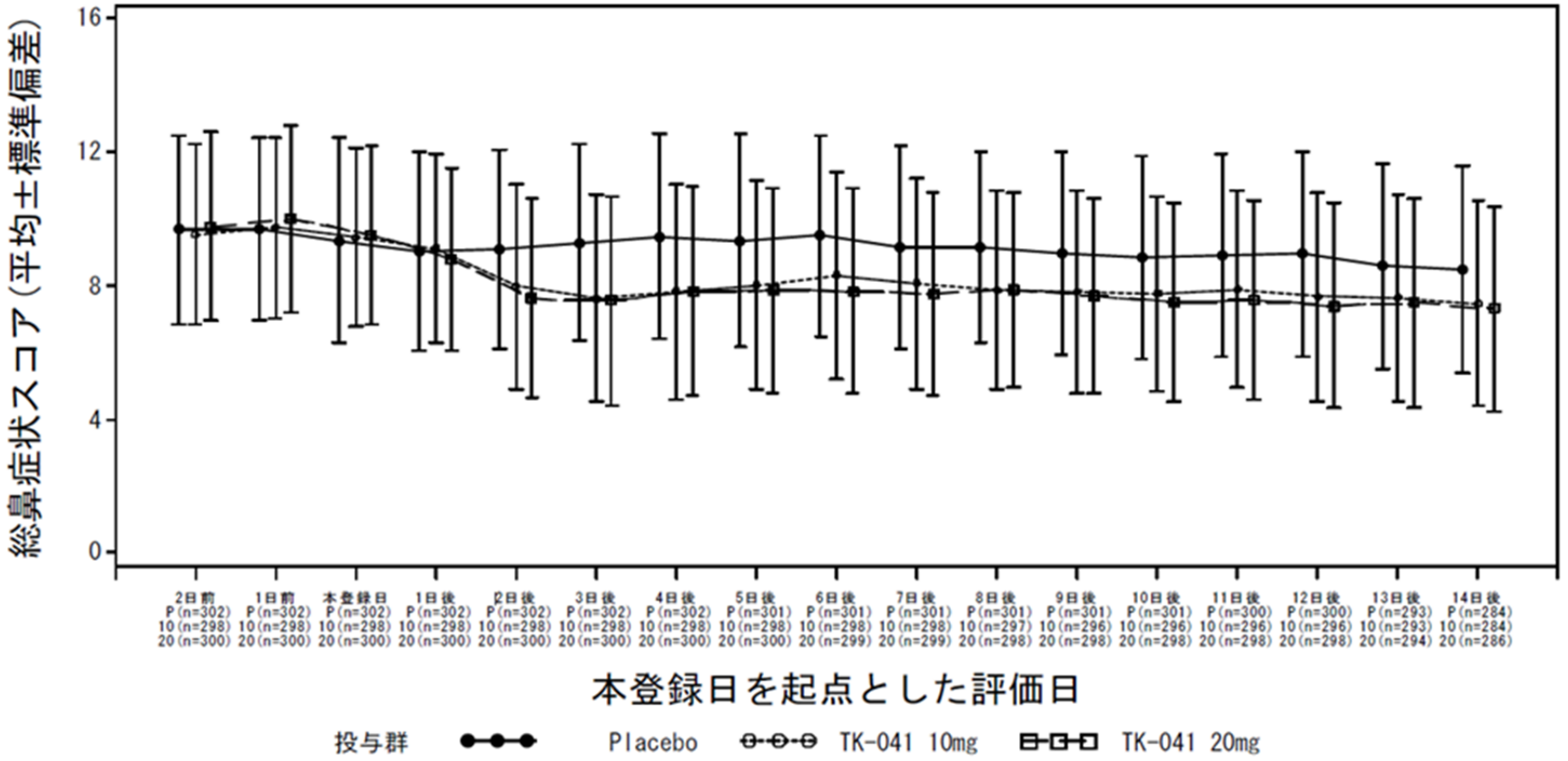


図 2.7.6.28-2 総鼻症状スコアの推移

[5.3.5.1.1ar 図 11.4-1 を引用]

b)　総眼症状スコア

総眼症状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を表 2.7.6.28-9 に示す。また、総眼症状スコアの推移を図 2.7.6.28-3 に示す。

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 群共にプラセボ群に対して有意な差が認められた（p＜0.001、p＜0.001）。

また、治療期 3 日間、治療期 1 週間、治療期 2 週目、治療期 2 週間、最終評価時点の評価時期での総眼症状スコアは、ベースラインからの変化量において、プラセボ群よりもルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群共に大きな値であった。

総眼症状スコアの日ごとの平均の推移からも、ルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群で本登録 2 日後（治療期用治験薬服薬 1 日目）から、プラセボ群と比較してベースラインからの減少が認められ、その後、本登録 14 日後（治療期終了時）まで継続していることが示された。

表 2.7.6.28-9　総眼症状スコア（ベースラインからの変化量）

ベースラインからの変化量				
評価時期	統計量	投与群		
		プラセボ	ルパタジン 10 mg	ルパタジン 20 mg
治療期 3 日間	例数	302	298	300
	平均値（標準偏差）	-0.158　（1.274）	-0.855　（1.375）	-0.914　（1.451）
	中央値	0.000	-0.667	-0.667
	最小値 ： 最大値	-3.67 : 3.67	-5.33 : 2.33	-6.33 : 2.67
治療期 1 週間	例数	302	298	300
	平均値（標準偏差）	-0.180　（1.162）	-0.804　（1.271）	-0.864　（1.359）
	中央値	-0.143	-0.738	-0.667
	最小値 ： 最大値	-3.76 : 3.81	-5.33 : 2.33	-6.14 : 2.71
治療期 2 週目	例数	301	296	298
	平均値（標準偏差）	-0.524　（1.335）	-1.128　（1.427）	-1.178　（1.531）
	中央値	-0.500	-1.000	-1.000
	最小値 ： 最大値	-4.00 : 4.67	-5.33 : 2.83	-6.00 : 3.67
	最小二乗平均 （95%信頼区間）	-0.543 （-0.716, -0.369）	-1.083 （-1.259, -0.908）	-1.144 （-1.319, -0.970）
	最小二乗平均の差 [a] （95%信頼区間）	―	-0.541 （-0.745, -0.336）	-0.601 （-0.806, -0.397）
	ANCOVA モデルによる群間比較 [b]	―	p＜0.001	p＜0.001
治療期 2 週間	例数	302	298	300
	平均値（標準偏差）	-0.334　（1.144）	-0.948　（1.250）	-1.004　（1.352）
	中央値	-0.346	-0.923	-0.821
	最小値 ： 最大値	-3.72 : 4.12	-4.33 : 2.46	-5.85 : 2.69
最終評価時点	例数	302	298	300
	平均値（標準偏差）	-0.617　（1.431）	-1.236　（1.598）	-1.249　（1.606）
	中央値	-0.667	-1.000	-1.000
	最小値 ： 最大値	-4.67 : 4.67	-6.00 : 4.00	-6.00 : 3.67

a：ルパタジン 10 mg 群とプラセボ群の差、ルパタジン 20 mg 群とプラセボ群の差を算出した。
b：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。

［5.3.5.1.1ar 表 11.4-7、表 11.4-8 を改変］

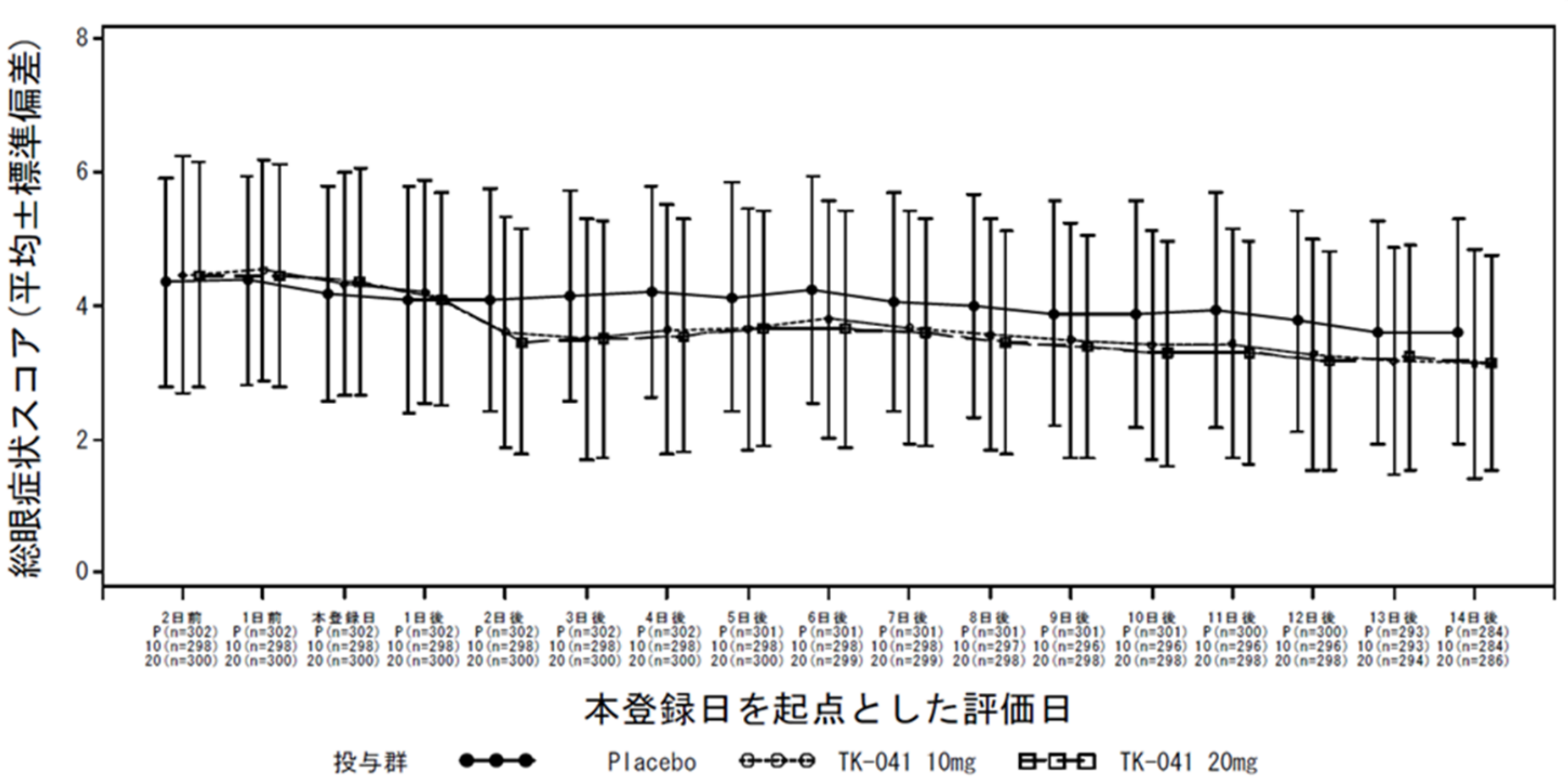


図 2.7.6.28-3 総眼症状スコアの推移

[5.3.5.1.1ar 図 11.4-2 を引用]

c)　総合症状スコア

総合症状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を表 2.7.6.28-10 に示す。また、総合症状スコアの推移を図 2.7.6.28-4 に示す。

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 群共にプラセボ群に対して有意な差が認められた（p＜0.001、p＜0.001）。

また、治療期 3 日間、治療期 1 週間、治療期 2 週目、治療期 2 週間、最終評価時点の評価時期での総合症状スコアは、ベースラインからの変化量において、プラセボ群よりもルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群共に大きな値であった。

総合症状スコアの日ごとの平均の推移からも、ルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群で本登録 2 日後（治療期用治験薬服薬 1 日目）から、プラセボ群に比較してベースラインからの減少が認められ、その後、本登録 14 日後（治療期終了時）まで継続していることが示された。

表 2.7.6.28-10　総合症状スコア（ベースラインからの変化量）

ベースラインからの変化量				
評価時期	統計量	投与群		
		プラセボ	ルパタジン 10 mg	ルパタジン 20 mg
治療期 3 日間	例数	302	298	300
	平均値（標準偏差）	-0.434　（3.337）	-2.624　（3.629）	-3.013　（3.848）
	中央値	-0.333	-2.333	-2.333
	最小値 ： 最大値	-10.00 : 9.00	-14.67 : 5.67	-18.33 : 5.67
治療期 1 週間	例数	302	298	300
	平均値（標準偏差）	-0.454（2.994）	-2.422（3.326）	-2.864（3.516）
	中央値	-0.262	-2.262	-2.190
	最小値 ： 最大値	-9.48 : 9.81	-14.19 : 5.57	-17.29 : 5.33
治療期 2 週目	例数	301	296	298
	平均値（標準偏差）	-1.303（3.520）	-2.991（3.694）	-3.466（4.051）
	中央値	-1.333	-3.000	-3.000
	最小値 ： 最大値	-11.00 : 11.92	-12.83 : 6.83	-14.50 : 8.33
	最小二乗平均 （95%信頼区間）	-1.149 （-1.610, -0.689）	-2.771 （-3.237, -2.304）	-3.162 （-3.625, -2.698）
	最小二乗平均の差 [a] （95%信頼区間）	—	-1.621 （-2.164, -1.079）	-2.013 （-2.554, -1.471）
	ANCOVA モデルによる群間比較 [b]	—	p＜0.001	p＜0.001
治療期 2 週間	例数	302	298	300
	平均値（標準偏差）	-0.832（2.936）	-2.678（3.239）	-3.126（3.547）
	中央値	-0.833	-2.305	-2.487
	最小値 ： 最大値	-8.69 : 10.58	-12.41 : 5.92	-15.92 : 5.69
最終評価時点	例数	302	298	300
	平均値（標準偏差）	-1.479（3.775）	-3.223（4.099）	-3.658（4.291）
	中央値	-1.333	-3.000	-3.333
	最小値 ： 最大値	-10.67 : 12.00	-13.67 : 7.67	-16.00 : 9.33

a：ルパタジン 10 mg 群とプラセボ群の差、ルパタジン 20 mg 群とプラセボ群の差を算出した。
b：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。

[5.3.5.1.1ar 表 11.4-9、表 11.4-10 を改変]

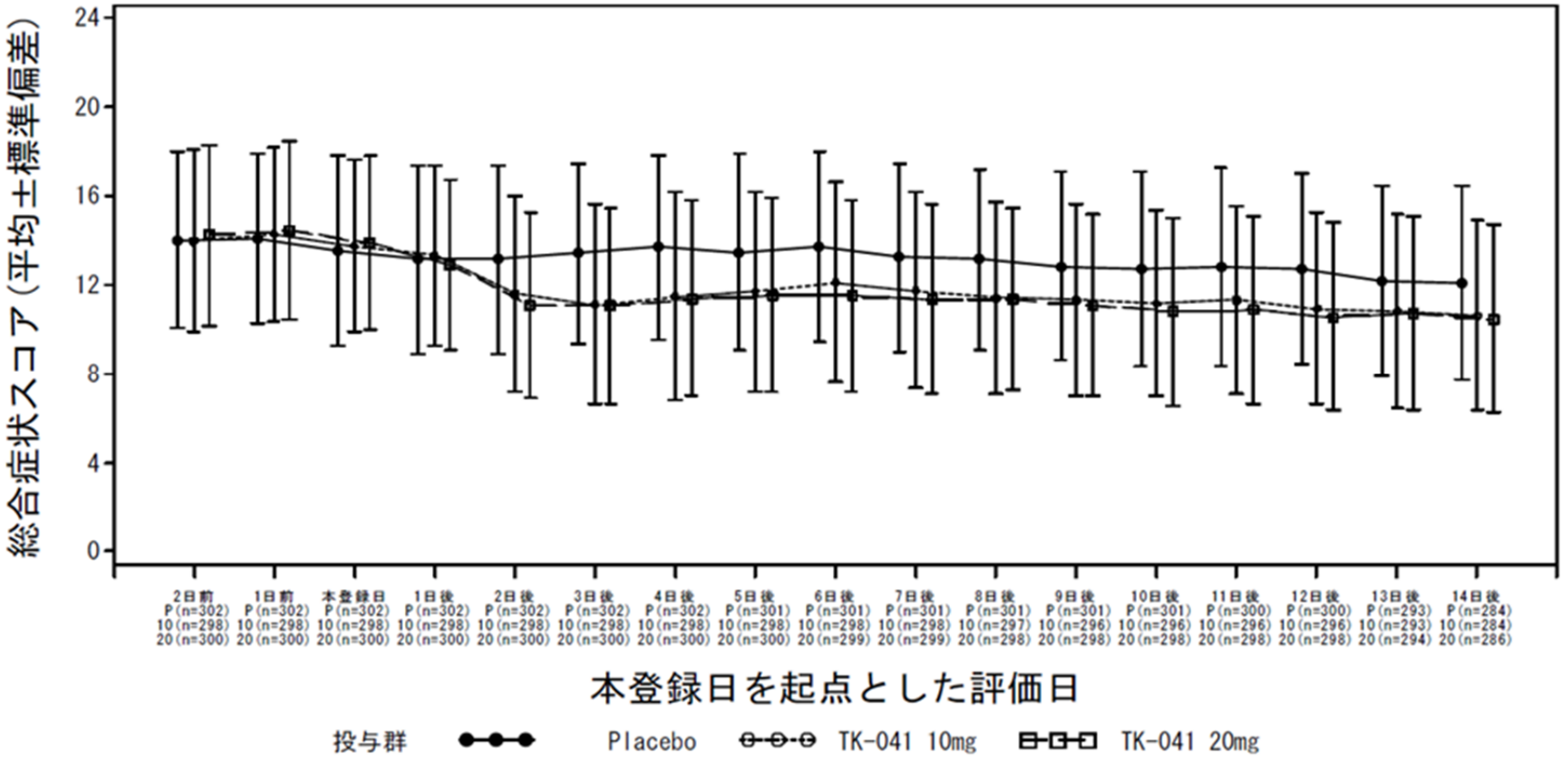


図 2.7.6.28-4 総合症状スコアの推移

[5.3.5.1.1ar 図 11.4-3 を引用]

d） 各症状スコア

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）に対する ANCOVA モデルの群間比較の結果を表 2.7.6.28-11 に示す。

治療期 2 週目の各症状スコアの変化量は、いずれの症状においてもルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群共に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 $p < 0.001$、$p < 0.001$）。

また、治療期 3 日間、治療期 1 週間、治療期 2 週目、治療期 2 週間、最終評価時点の評価時期での各症状スコアは、ベースラインからの変化量において、プラセボ群よりもルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群共に大きな値であった。

各症状スコアの日ごとの平均の推移からも、ルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群で本登録 2 日後（治療期用治験薬服薬 1 日目）から、プラセボ群に比較してベースラインからの減少が認められ、その後、本登録 14 日後（治療期終了時）まで継続していることが示された。

表 2.7.6.28-11　各症状スコア（治療期 2 週目のベースラインからの変化量に対する ANCOVA モデル）

症状	統計量	投与群		
		プラセボ	ルパタジン 10 mg	ルパタジン 20 mg
くしゃみ	最小二乗平均（95%信頼区間）	-0.179（-0.268, -0.091）	-0.521（-0.610, -0.431）	-0.591（-0.680, -0.503）
	最小二乗平均の差 [a]（95%信頼区間）	—	-0.341（-0.445, -0.237）	-0.412（-0.515, -0.308）
	ANCOVA モデルによる群間比較 [b]	—	p＜0.001	p＜0.001
鼻汁	最小二乗平均（95%信頼区間）	-0.149（-0.246, -0.052）	-0.427（-0.526, -0.329）	-0.520（-0.618, -0.422）
	最小二乗平均の差 [a]（95%信頼区間）	—	-0.278（-0.392, -0.164）	-0.371（-0.485, -0.257）
	ANCOVA モデルによる群間比較 [b]	—	p＜0.001	p＜0.001
鼻閉	最小二乗平均（95%信頼区間）	-0.023（-0.112, 0.065）	-0.174（-0.264, -0.085）	-0.284（-0.373, -0.195）
	最小二乗平均の差 [a]（95%信頼区間）	—	-0.151（-0.255, -0.047）	-0.260（-0.364, -0.157）
	ANCOVA モデルによる群間比較 [b]	—	p = 0.004	p＜0.001
鼻内そう痒感	最小二乗平均（95%信頼区間）	-0.250（-0.346, -0.154）	-0.569（-0.666, -0.472）	-0.627（-0.723, -0.531）
	最小二乗平均の差 [a]（95%信頼区間）	—	-0.319（-0.431, -0.206）	-0.377（-0.489, -0.264）
	ANCOVA モデルによる群間比較 [b]	—	p＜0.001	p＜0.001
眼のかゆみ	最小二乗平均（95%信頼区間）	-0.367（-0.466, -0.268）	-0.690（-0.790, -0.590）	-0.669（-0.768, -0.569）
	最小二乗平均の差 [a]（95%信頼区間）	—	-0.323（-0.440, -0.207）	-0.302（-0.418, -0.186）
	ANCOVA モデルによる群間比較 [b]	—	p＜0.001	p＜0.001
流涙	最小二乗平均（95%信頼区間）	-0.175（-0.260, -0.089）	-0.392（-0.478, -0.305）	-0.473（-0.559, -0.387）
	最小二乗平均の差 [a]（95%信頼区間）	—	-0.217（-0.318, -0.116）	-0.298（-0.399, -0.198）
	ANCOVA モデルによる群間比較 [b]	—	p＜0.001	p＜0.001

a：ルパタジン 10 mg 群とプラセボ群の差、ルパタジン 20 mg 群とプラセボ群の差を算出した。
b：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。

[5.3.5.1.1ar 表 11.4-11，表 11.4-12，表 11.4-13，表 11.4-14，表 11.4-15，表 11.4-16 を改変]

e）　日常生活の支障度スコア

治療期 2 週目の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を表 2.7.6.28-12 に示す。

治療期 2 週目の日常生活の支障度スコアの変化量（最小二乗平均）は、ルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群共にプラセボ群に対して有意差が認められた（p = 0.002、p＜0.001）。

また、治療期 3 日間、治療期 1 週間、治療期 2 週目、治療期 2 週間、最終評価時点の評価時期での日常生活の支障度スコアは、ベースラインからの変化量において、プラセボ群よりもルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群共に大きな値であった。

日常生活の支障度スコアの日ごとの平均の推移からも、ルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群で本登録 2 日後（治療期用治験薬服薬 1 日目）から、プラセボ群に比較してベースラインからの減少が認められ、その後、本登録 14 日後（治療期終了時）まで継続していることが示された。

表 2.7.6.28-12　日常生活の支障度スコア（ベースラインからの変化量）

ベースラインからの変化量				
時期	統計量	投与群		
		プラセボ	ルパタジン 10 mg	ルパタジン 20 mg
治療期 3 日間	例数	302	298	300
	平均値（標準偏差）	-0.020　（0.594）	-0.286　（0.614）	-0.398　（0.649）
	中央値	0.000	-0.333	-0.333
	最小値 ： 最大値	-2.00 : 1.67	-2.00 : 1.00	-2.67 : 1.67
治療期 1 週間	例数	302	298	300
	平均値（標準偏差）	-0.020　（0.522）	-0.237　（0.545）	-0.358　（0.586）
	中央値	0.000	-0.143	-0.238
	最小値 ： 最大値	-1.67 : 1.43	-2.00 : 1.00	-3.14 : 1.67
治療期 2 週目	例数	301	296	298
	平均値（標準偏差）	-0.141　（0.635）	-0.283　（0.589）	-0.440　（0.656）
	中央値	0.000	-0.333	-0.333
	最小値 ： 最大値	-2.33 : 2.00	-2.33 : 1.50	-2.50 : 1.67
	最小二乗平均（95%信頼区間）	-0.140（-0.215, -0.065）	-0.282（-0.358, -0.206）	-0.390（-0.465, -0.314）
	最小二乗平均の差 [a]（95%信頼区間）	―	-0.142（-0.230, -0.053）	-0.249（-0.338, -0.161）
	ANCOVA モデルによる群間比較 [b]	―	p = 0.002	p＜0.001
治療期 2 週間	例数	302	298	300
	平均値（標準偏差）	-0.073　（0.524）	-0.256　（0.516）	-0.394　（0.581）
	中央値	-0.026	-0.205	-0.333
	最小値 ： 最大値	-1.59 : 1.38	-2.08 : 1.23	-2.85, 1.28
最終評価時点	例数	302	298	300
	平均値（標準偏差）	-0.156　（0.695）	-0.296　（0.675）	-0.468　（0.723）
	中央値	0.000	-0.333	-0.333
	最小値 ： 最大値	-2.67 : 2.00	-2.33 : 1.67	-3.00 : 1.67

a：ルパタジン 10 mg 群とプラセボ群の差、ルパタジン 20 mg 群とプラセボ群の差を算出した。
b：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。

［5.3.5.1.1ar 表 11.4-23、表 11.4-24 を改変］

f)　鼻腔所見スコア

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。

g)　患者の全般的印象

治療期 2 週後又は中止時の患者の全般的印象を表 2.7.6.28-13 に示す。

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。特に、スコア 1 及び 2 の「大変良くなった」及び「良くなった」という印象が、プラセボ群に対してルパタジン投与群で多く、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。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）。

表 2.7.6.28-13　患者の全般的印象

時期	評価区分	投与群		
		プラセボ	ルパタジン 10 mg	ルパタジン 20 mg
		（N = 302）	（N = 298）	（N = 300）
治療期 2 週後又は中止時	1. 大変良くなった	8　（2.6%）	26　（8.7%）	37　（12.3%）
	2. 良くなった	75　（24.8%）	103　（34.6%）	110　（36.7%）
	3. 少し良くなった	120　（39.7%）	105　（35.2%）	100　（33.3%）
	4. 変わらない	84　（27.8%）	54　（18.1%）	48　（16.0%）
	5. 悪くなった	15　（5.0%）	9　（3.0%）	4　（1.3%）
	6. 判定不能 [a]	0　（0.0%）	1　（0.3%）	1　（0.3%）
	2 標本 Wilcoxon 検定 [b]	－	p＜0.001	p＜0.001

a：スコア 6（判定不能）の症例は、集計においては含め、2 標本 Wilcoxon 検定による群間比較においては含めなかった。
b：プラセボ群とルパタジン 10 mg 群、プラセボ群とルパタジン 20 mg 群の群間比較を行った。

［5.3.5.1.1ar 表 11.4-29 を改変］

h)　医師の全般的印象

治療期 2 週後又は中止時の医師の全般的印象を表 2.7.6.28-14 に示す。

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。特に、スコア 2 の「良くなった」という印象が、プラセボ群に対してルパタジン投与群で多く、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。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）。

表 2.7.6.28-14　医師の全般的印象

時期	評価区分	投与群		
		プラセボ	ルパタジン 10 mg	ルパタジン 20 mg
		(N = 302)	(N = 298)	(N = 300)
治療期 2 週後又は中止時	1. 大変良くなった	7 (2.3%)	9 (3.0%)	16 (5.3%)
	2. 良くなった	49 (16.2%)	84 (28.2%)	74 (24.7%)
	3. 少し良くなった	98 (32.5%)	92 (30.9%)	108 (36.0%)
	4. 変わらない	133 (44.0%)	102 (34.2%)	97 (32.3%)
	5. 悪くなった	15 (5.0%)	11 (3.7%)	5 (1.7%)
	6. 判定不能 [a]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	2 標本 Wilcoxon 検定 [b]	―	p＜0.001	p＜0.001

a：スコア 6（判定不能）の症例は、集計においては含め、2 標本 Wilcoxon 検定による群間比較においては含めなかった。
b：プラセボ群とルパタジン 10 mg 群、プラセボ群とルパタジン 20 mg 群の群間比較を行った。

［5.3.5.1.1ar 表 11.4-30 を改変］

i)　QOL（JRQLQ）の総合計スコアの群間比較

JRQLQ の総合計スコア（治療期 2 週後又は中止時の治療期開始日からの変化量に対する ANCOVA モデル）を表 2.7.6.28-15 に示す。

治療期 2 週後又は中止時の JRQLQ の総合計スコアの変化量（最小二乗平均）は、ルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群共に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 2 週後又は中止時の JRQLQ の総合計スコアは、治療期開始日からの変化量において、プラセボ群よりもルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群共に大きな値であった。

表 2.7.6.28-15　JRQLQ（QOL）の総合計スコア（治療期 2 週後又は中止時の治療期開始日からの変化量に対する ANCOVA モデル）

項目	統計量	投与群		
		プラセボ	ルパタジン 10 mg	ルパタジン 20 mg
治療期開始日からの変化量	最小二乗平均 (95%信頼区間)	-2.4 (-4.5, -0.4)	-6.8 (-8.9, -4.7)	-9.8 (-11.9, -7.7)
	最小二乗平均の差 [a] (95%信頼区間)	―	-4.4 (-6.8, -1.9)	-7.4 (-9.8, -5.0)
	ANCOVA モデルによる群間比較 [b]	―	p＜0.001	p＜0.001

a：ルパタジン 10 mg 群とプラセボ群の差、ルパタジン 20 mg 群とプラセボ群の差を算出した。
b：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。

［5.3.5.1.1ar 表 11.4-31 を改変］

③　部分集団の検討

年齢区分による部分集団解析（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 2.7.6.28-16 に示す。

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）との間に異なる傾向は認められなかった。

表 2.7.6.28-16　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）

治療期 2 週目のベースラインからの変化量					
部分集団の項目	区分	統計量	投与群		
			プラセボ	ルパタジン 10 mg	ルパタジン 20 mg
年齢区分	12～17 歳	例数	37	34	36
		平均値（標準偏差）	-1.151　（2.636）	-1.466　（2.875）	-1.776　（2.908）
		中央値	-0.500	-1.500	-1.333
		最小値 ： 最大値	-6.33 : 5.33	-9.33 : 5.00	-8.50 : 4.00
	18～64 歳	例数	264	262	262
		平均値（標準偏差）	-0.727　（2.435）	-1.915　（2.587）	-2.358　（2.771）
		中央値	-0.667	-2.000	-2.167
		最小値 ： 最大値	-7.67 : 7.25	-7.67 : 4.50	-9.67 : 5.67

［5.3.5.1.1ar 表 11.4-46 を改変］

4）　安全性の結果

①　有害事象及び副作用

有害事象の発現状況を表 2.7.6.28-17、副作用の発現状況を表 2.7.6.28-18 に示す。

有害事象はプラセボ群 6.6%（20/302 例 21 件）、ルパタジン 10 mg 群 14.1 %（42/298 例 47 件）、ルパタジン 20 mg 群 15.0%（45/300 例 54 件）に認められた。副作用はプラセボ群 4.3%（13/302 例 14 件）、ルパタジン 10 mg 群 11.1%（33/298 例 36 件）、ルパタジン 20 mg 群 11.7%（35/300 例 41 件）に認められた。いずれかの群において 1%以上の発現率を示した有害事象は倦怠感、ALT 増加、AST 増加、血中 CK 増加、尿中蛋白陽性及び傾眠であった。そのうち最も多く認められた有害事象は傾眠であり、プラセボ群 0.7%（2/302 例 2 件）、ルパタジン 10 mg 群 7.0%（21/298 例 21 件）、ルパタジン 20 mg 群 7.3%（22/300 例 22 件）であった。少なくとも 1 群において 1%以上の発現率を示した副作用は、倦怠感、ALT 増加、AST 増加、尿中蛋白陽性及び傾眠であった。そのうち最も多く認められた副作用は傾眠で、プラセボ群 0.7%（2/302 例 2 件）、ルパタジン 10 mg 群 7.0%（21/298 例 21 件）、ルパタジン 20 mg 群 7.3%（22/300 例 22 件）であった。

有害事象 107 例 122 件のうち重症度が Grade 2 と判断された有害事象は、プラセボ群で 0.7%（2/302 例 2 件、いずれも鼻咽頭炎）、ルパタジン 10 mg 群で 1.0%（3/298 例 3 件、骨端損傷、傾眠、発疹の各 1 例 1 件）、ルパタジン 20 mg 群で 0.7%（2/300 例 2 件、膀胱炎、頭痛の各 1 例 1 件）であり、その他の有害事象は全て Grade 1 と判断された。Grade 3 以上と判断された有害事象は認められなかった。

有害事象の発現状況について年齢区分で部分集団解析を実施した結果、いずれかの群で 1%以上の発現率を示した有害事象のうち、小児（12～17 歳）と成人（18～64 歳）との間の発現率に 3 倍以上の差が認められたもの又はいずれかの部分集団では発現しなかったものは、倦怠感（小児 0/108 例、成人 5/792 例）、ALT 増加（小児 0/108 例、成人 5/792 例）、血中 CK 増加（小児 5/108 例、成人 5/792 例）、尿中蛋白陽性（小児 5/108 例、成人 6/792 例）であった。また、副作用の発

現状況について年齢区分で部分集団解析を実施した結果、いずれかの群で 1%以上の発現率を示した副作用のうち、小児（12～17 歳）と成人（18～64 歳）との間の発現率に 3 倍以上の差が認められたもの又はいずれかの部分集団では発現しなかったものは、倦怠感（小児 0/108 例、成人 5/792 例）、ALT 増加（小児 0/108 例、成人 5/792 例）、AST 増加（小児 0/108 例、成人 4/792 例）尿中蛋白陽性（小児 3/108 例、成人 5/792 例）であった。

治験期間を通して、投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び重要な有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.28-17　有害事象の発現状況

	投与群					
	プラセボ (N = 302)		ルパタジン 10 mg (N = 298)		ルパタジン 20 mg (N = 300)	
SOC　PT	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
有害事象	21	20 (6.6%)	47	42 (14.1%)	54	45 (15.0%)
副作用	14	13 (4.3%)	36	33 (11.1%)	41	35 (11.7%)
眼障害	1	1 (0.3%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
眼瞼浮腫	1	1 (0.3%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
胃腸障害	1	1 (0.3%)	0	0 (0.0%)	2	1 (0.3%)
腹痛	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.3%)
下痢	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.3%)
耳下腺腫大	1	1 (0.3%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0 (0.0%)	6	6 (2.0%)	1	1 (0.3%)
倦怠感	0	0 (0.0%)	4	4 (1.3%)	1	1 (0.3%)
口渇	0	0 (0.0%)	2	2 (0.7%)	0	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	2	2 (0.7%)	4	4 (1.3%)	3	3 (1.0%)
膀胱炎	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.3%)
鼻咽頭炎	2	2 (0.7%)	2	2 (0.7%)	2	2 (0.7%)
上気道感染	0	0 (0.0%)	1	1 (0.3%)	0	0 (0.0%)
感染性腸炎	0	0 (0.0%)	1	1 (0.3%)	0	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0 (0.0%)	1	1 (0.3%)	1	1 (0.3%)
創傷	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.3%)
骨端損傷	0	0 (0.0%)	1	1 (0.3%)	0	0 (0.0%)
臨床検査	11	11 (3.6%)	13	13 (4.4%)	22	16 (5.3%)
ALT 増加	1	1 (0.3%)	0	0 (0.0%)	4	4 (1.3%)
AST 増加	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	5	5 (1.7%)
血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	3	3 (1.0%)	4	4 (1.3%)	3	3 (1.0%)
尿中ブドウ糖陽性	0	0 (0.0%)	2	2 (0.7%)	2	2 (0.7%)
尿中血陽性	2	2 (0.7%)	2	2 (0.7%)	2	2 (0.7%)
血小板数減少	1	1 (0.3%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
白血球数増加	0	0 (0.0%)	1	1 (0.3%)	0	0 (0.0%)
尿中蛋白陽性	4	4 (1.3%)	3	3 (1.0%)	4	4 (1.3%)
血中 ALP 増加	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.3%)
血中ウロビリノーゲン増加	0	0 (0.0%)	1	1 (0.3%)	1	1 (0.3%)
筋骨格系および結合組織障害	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.3%)
筋痙縮	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.3%)
神経系障害	4	4 (1.3%)	21	21 (7.0%)	23	22 (7.3%)
頭痛	2	2 (0.7%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.3%)
傾眠	2	2 (0.7%)	21	21 (7.0%)	22	22 (7.3%)
腎および尿路障害	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.3%)
頻尿	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1 (0.3%)	1	1 (0.3%)	0	0 (0.0%)
咳嗽	0	0 (0.0%)	1	1 (0.3%)	0	0 (0.0%)
口腔咽頭痛	1	1 (0.3%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	1	1 (0.3%)	1	1 (0.3%)	0	0 (0.0%)
発疹	1	1 (0.3%)	1	1 (0.3%)	0	0 (0.0%)

MedDRA/J Ver. 18.0

[5.3.5.1.1ar 表 12.2-1, 表 12.2-2 を改変]

表 2.7.6.28-18　副作用の発現状況

	投与群					
	プラセボ (N = 302)		ルパタジン 10 mg (N = 298)		ルパタジン 20 mg (N = 300)	
SOC　PT	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0 (0.0%)	6	6 (2.0%)	1	1 (0.3%)
倦怠感	0	0 (0.0%)	4	4 (1.3%)	1	1 (0.3%)
口渇	0	0 (0.0%)	2	2 (0.7%)	0	0 (0.0%)
臨床検査	9	9 (3.0%)	8	8 (2.7%)	16	12 (4.0%)
ALT 増加	1	1 (0.3%)	0	0 (0.0%)	4	4 (1.3%)
AST 増加	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	4	4 (1.3%)
血中 CPK 増加	1	1 (0.3%)	1	1 (0.3%)	0	0 (0.0%)
尿中ブドウ糖陽性	0	0 (0.0%)	2	2 (0.7%)	2	2 (0.7%)
尿中血陽性	2	2 (0.7%)	1	1 (0.3%)	2	2 (0.7%)
血小板数減少	1	1 (0.3%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
白血球数増加	0	0 (0.0%)	1	1 (0.3%)	0	0 (0.0%)
尿中蛋白陽性	4	4 (1.3%)	2	2 (0.7%)	2	2 (0.7%)
血中 ALP 増加	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.3%)
尿中ウロビリノーゲン増加	0	0 (0.0%)	1	1 (0.3%)	1	1 (0.3%)
筋骨格系および結合組織障害	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.3%)
筋痙縮	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.3%)
神経系障害	3	3 (1.0%)	21	21 (7.0%)	23	22 (7.3%)
頭痛	1	1 (0.3%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.3%)
傾眠	2	2 (0.7%)	21	21 (7.0%)	22	22 (7.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1 (0.3%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
口腔咽頭痛	1	1 (0.3%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	1	1 (0.3%)	1	1 (0.3%)	0	0 (0.0%)
発疹	1	1 (0.3%)	1	1 (0.3%)	0	0 (0.0%)

MedDRA/J Ver. 18.0

[5.3.5.1.1ar 表 12.2-15 を引用]

② 臨床検査

有害事象と判断された臨床検査値異常は、表 2.7.6.28-17 に示す。

③ バイタルサイン

バイタルサインについて、臨床的に問題とすべき異常変動は認められなかった。

(3) 結論

本治験では、ルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群とも、有効性においてはプラセボ群に対する優越性が検証された。また、年齢区分における部分集団において、治療期 2 週目の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、小児と成人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いものと判断された。安全性に関しては、部分集団解析の結果から年齢区分における有害事象の発現に異なる傾向は確認されなかった。以上より、本剤は AR 患者に対する新たな第二世代抗ヒスタミン薬として有用な薬剤であると考えられた。また、有効性においてルパタジン 10 mg 群と 20 mg 群で大きな違いがなかったこと、有害事象や副作用の発現件数・頻度においてルパタジン 10 mg 群に比べて 20 mg 群でわずかながら高い傾向にあることを考慮すると 12 歳以上の AR 患者における臨床使用においては、1 日 1 回 10 mg が妥当であると判断された。

2.7.6.29 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 477/21212、資料番号 5.3.5.1.2ar、参考資料）

（1） 試験方法

試験課題名	季節性アレルギー性鼻炎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 477/21212
目的	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。
試験デザイン	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
患者数	計画時：180 例 無作為化：178 例 解析時： 安全性解析：174 例 有効性解析（PP）：149 例
対象患者	主要な選択基準 ・ 組入れ日の 2 年以上前から SAR を有する患者 ・ 組入れ前の総鼻症状スコアが 5 以上の患者 ・ 18～65 歳の男女 ・ 女性の場合、適切な避妊法を使用できる患者 除外基準 ・ 薬剤の吸収に影響を及ぼす可能性のある消化器疾患を合併している患者 ・ 血管運動性鼻炎又は感染性鼻炎の既往がある患者 ・ 鼻茸又は顕著な鼻中隔弯曲を有する患者 ・ 組入れ前 3 週間以内に上気道感染を発症した患者 ・ 治験薬と構造的に類似した化合物［ピペラジン系セチリジン（ヒドロキシジン）、又はピペリジン系抗ヒスタミン剤（ロラタジン）］に対し過敏症の既往を有する患者 ・ 組入れ前 2 週間以内にケトチフェンを投与された患者 ・ 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 - 他の治験薬 ・ 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薬を局所又は経口投与された患者 · 1 年以内に減感作療法を受けた患者 · 腎機能、肝機能、心機能又は代謝機能不全の患者 · 薬剤又はアルコール乱用歴のある患者 · 治験責任医師等とコミュニケーションをとることが困難な患者（言葉の壁、精神障害又は脳機能障害等） · 組入れ前の妊娠検査結果が陽性であった女性患者 · 授乳婦 · コントロール不良の喘息を合併している患者 · 妊娠の可能性のある女性患者
治験薬及び投与方法	本治験では、形状、大きさ及び色が同一の外観識別不能な以下の 3 製剤を使用した。 ルパタジンフマル酸塩 10 mg 錠（ルパタジンとして 7.8 mg） 剤型：10 mg 錠 投与経路：経口投与 投与方法：ルパタジンフマル酸塩 10 mg を 1 日 1 回投与 ロット番号：K01 ルパタジンフマル酸塩 20 mg 錠（ルパタジンとして 15.6 mg） 剤型：20 mg 錠 投与経路：経口投与 投与方法：ルパタジンフマル酸塩 20 mg を 1 日 1 回投与 ロット番号：K02 プラセボ 剤型：錠剤 投与経路：経口投与 投与方法： 1 日 1 回投与 ロット番号：K03

試験方法	試験計画を表 2.7.6.29-1 に示す。 被験薬： 1（A）：ルパタジンフマル酸塩 10 mg を含有する被験薬 1 錠を、1 日 1 回 14 日間朝食前に経口投与した。 2（B）：ルパタジンフマル酸塩 20 mg を含有する被験薬 1 錠を、1 日 1 回 14 日間朝食前に経口投与した。 対照薬： 3（C）：プラセボ錠を 1 日 1 回 14 日間朝食前に経口投与した。
投与期間	2 週間
評価項目及び評価方法	＜有効性評価項目＞ 主要評価項目：DTSSmax 及び DTSSmean 副次評価項目： · DSSmean 及び DSSmax 有効性は、合計症状スコア、各症状スコア、全般的印象及び効果不十分による治験中止に関するデータを用いて評価した。 被験者は起床時と就寝前の 1 日 2 回、過去 12 時間の以下の症状の重症度を患者日誌に記録した。 鼻症状：鼻汁、鼻内そう痒感、鼻閉、くしゃみ 鼻以外の症状：眼のかゆみ、流涙、咽頭そう痒感 被験者は、以下の基準に従って各症状スコアを評価した。 0＝症状がなく、正常の状態 1＝不快のない、一時的な軽度な症状 2＝中等度で、頻回かつ不快な症状 3＝重度かつ持続的な症状で、睡眠や仕事の障害となる症状 患者日誌に記録されたスコアに基づき、以下のパラメーターを算出した。 DSS：治験薬投与後 24 時間以内に発現した各症状の平均値（例：Day 1 のくしゃみ DSS は、Day 1 の夜のスコアと Day 2 の朝のスコアの平均値） DSSmean：治験期間中の各 DSS の平均値 DSSmax：治験期間中の各 DSS の最高値 DTSS：治験薬投与後 24 時間以内の 7 症状スコア（各 DSS）の平均値（例：Day 1 の DTSS は、Day 1 の夜の合計症状スコアと Day 2 の朝の合計症状スコアの平均値）

	DTSSmean：治験期間中の各 DTSS 値の平均値 DTSSmax：治験期間中の DTSS 値の最大値 · 全般的印象 Day 15 又は治験中止時に、治験薬投与前と比較した有効性に関する全般的な印象を、治験責任医師等及び被験者が以下の基準に基づき評価した。 0 = 悪化 1 = 変化なし 2 = わずかに改善 3 = 改善 4 = 顕著な改善 · 効果不十分による治験中止 アレルギー症状が重症のため治験継続が困難となった被験者、又は鼻炎に対し治験薬以外の処置を要した被験者は効果不十分による治験中止例とした。 ＜安全性評価項目＞ 安全性評価項目は、有害事象及び臨床検査値とした。 · 有害事象 被験者は発現した有害事象について、患者日誌に記録することとした。治験責任医師等は各 Visit で有害事象の重篤性（重篤、非重篤）、重症度（軽度、中等度、重度）及び治験薬との因果関係（明らかに関連あり、おそらく関連あり、関連あるかもしれない、おそらく関連なし、関連なし）について評価した。 · 臨床検査 血液生化学検査、血液学的検査、尿検査及び妊娠検査（女性のみ）を治験薬投与前（Day -7～-1）、Visit 2（Day 7）及び治験薬投与後（Day 15）に実施した。
解析方法	症例数の設計： 症例数は、カテゴリカルデータ（症状スコア）の比例オッズの推定値を基に設計した。主要評価項目は DTSS であった。 既に公表済みの文献データより、被験薬群に割り付けられた患者は以下の比率で薬効を示すと考えられた。 40%　症状消失 30%　軽度の症状が残存

	20% 中等度の症状が残存 10% 重度の症状が残存 症状消失及び軽度の症状残存を治療が奏効したと判断した。すなわち、被験薬による治療の奏功率は 70%と見積った。 対照群（プラセボ）による治療の奏功率は 35%と見積った。 Whitehead の報告に従い α を 0.05、検出力を 80%としたとき、各群で必要な症例数は約 50 例であった。脱落例を勘案し、各群で 60 例を組み入れることとした。 解析方法： 各症状の評価項目（DSS、DSSmean、DSSmax、DTSS、DTSSmean 及び DTSSmax）について、ANOVA を用いて群間差、施設間差及び投与群と施設の交互作用を検討した。 データの分布及び特性について ANOVA の仮定を満たさない場合は、Wilcoxon の符号付順位和検定を用いた。 有害事象の発現率、全般的印象及び効果不十分による治験中止については、施設ごとに Cochran-Mantel-Haenszel カイ二乗検定を用いて比較した。データ数が少ない場合は、Fisher の直接確率検定を用いた。 解析には SAS version 6.10 を用いた。
試験実施施設数	12 施設（イギリス）
試験実施期間	最初の患者の治験薬投与開始日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の患者の治験薬投与終了日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

表 2.7.6.29-1 試験計画

	Study Day															
	-7 to 1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Medical history	X															
Physical Exam	X															X
Demographic data	X															
RAST test	X															
Laboratory tests	X							X								X
Pregnancy test [a]	X															X
Dose		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Visit to Investigator Centre	X							X								X
Record symptoms		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Record adverse events		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

a：Females only

［5.3.5.1.2ar：16.1.1 項 Table を引用］

（2） 被験者の内訳

1） 被験者の内訳

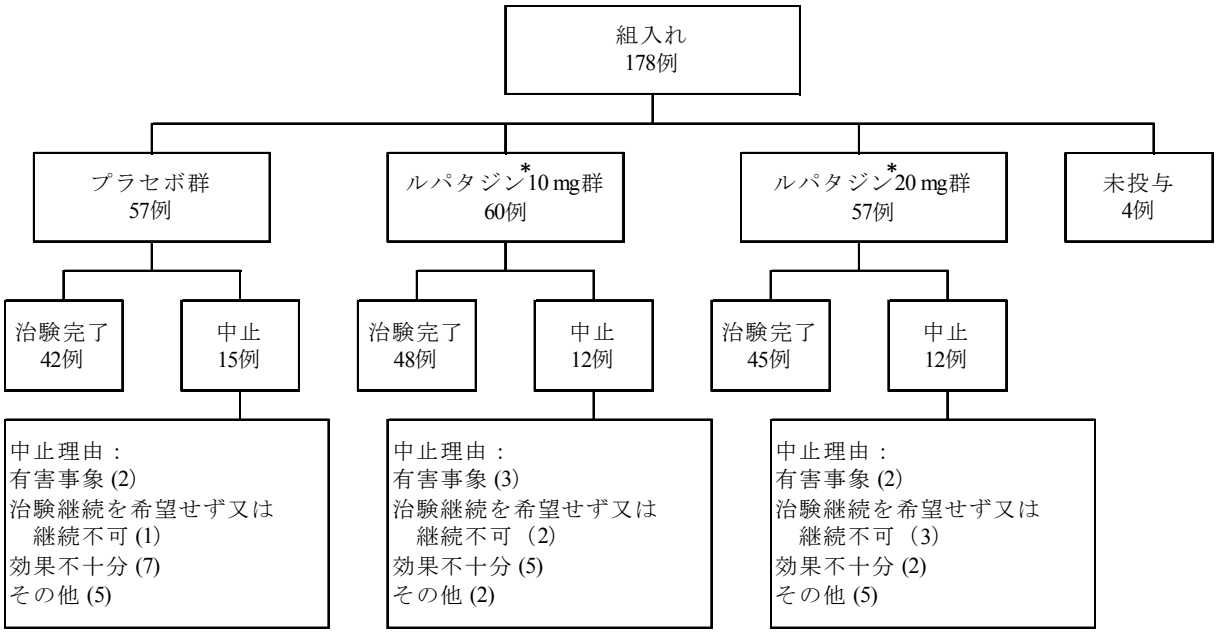
被験者の内訳を図 2.7.6.29-1 に示す。

本治験では 178 例の被験者がスクリーニング検査実施後に無作為化された。このうち治験薬投与に至らなかった 4 例を除く 174 例が、プラセボ群、ルパタジンフマル酸塩 10 mg 群及びルパタジンフマル酸塩 20 mg 群に割り付けられた。

プラセボ群に割り付けられた 57 例のうち、42 例が治験薬投与を完了した。治験薬投与を中止した 15 例の中止理由は、有害事象（2 例）、治験継続を希望せず又は継続不可（1 例）、効果不十分（7 例）、その他（5 例）であった。

ルパタジンフマル酸塩 10 mg 群に割り付けられた 60 例のうち、48 例が治験薬投与を完了した。治験薬投与を中止した 12 例の中止理由は、有害事象（3 例）、治験継続を希望せず又は継続不可（2 例）、効果不十分（5 例）、その他（2 例）であった。

ルパタジンフマル酸塩 20 mg 群に割り付けられた 57 例のうち、45 例が治験薬投与を完了した。治験薬投与を中止した 12 例の中止理由は、有害事象（2 例）、治験継続を希望せず又は継続不可（3 例）、効果不十分（2 例）、その他（5 例）であった。



*：ルパタジンフマル酸塩として

図 2.7.6.29-1　被験者の内訳

［5.3.5.1.2ar：10.1 項 Table を改変］

治療効果に影響を及ぼす逸脱を重大な逸脱とし、本治験では 32 件の重大な逸脱が認められた。主な逸脱理由は、RAST 検査陰性及び併用禁止薬の使用であった。

2） 解析対象集団

安全性解析対象集団は、治験薬を投与された 174 例とした。また、重大な逸脱が認められた者、RAST 結果陰性の者、RAST 結果がない者、患者日誌の記録が 3 日未満の者、及び治験期間中に

併用禁止薬を使用した者を有効性解析対象集団から除外し、有効性解析は 149 例とした（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）。

（3） 人口統計学的特性

安全性解析対象集団におけるプラセボ群、ルパタジンフマル酸塩 10 mg 群及びルパタジンフマル酸塩 20 mg 群の年齢（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 35.35 ± 13.59、33.40 ± 13.19 及び 35.74 ± 11.44 歳であった。また、各群の男性被験者はそれぞれ 41、42 及び 36 例、女性被験者は 16、18 及び 21 例であり、いずれの群も白色人種が多くを占めた。各群の体重（平均値 ± 標準偏差、以下同じ）はそれぞれ 78.51 ± 13.87、77.32 ± 13.82 及び 75.19 ± 15.42 kg であり、身長はそれぞれ 173.78 ± 11.52、172.58 ± 8.92 及び 170.42 ± 9.51 cm であった。

（4） 有効性の結果

1） 主要評価項目：DTSSmax 及び DTSSmean

投与群ごとの DTSS の治験薬投与前からの平均変化量を図 2.7.6.29-2 に示す。

ルパタジンフマル酸塩 10 mg 群及びルパタジンフマル酸塩 20 mg 群における、DTSS の治験薬投与前からの平均変化量は、治験期間中のいずれの日もプラセボ群と比較し大きかった。また、ルパタジンフマル酸塩 20 mg 群の DTSS の平均変化量は、Day 1 から Day 8 でルパタジンフマル酸塩 10 mg 群よりも大きかったが、Day 9 から Day 14 では両群間で差はなかった。

投与群ごとの平均 DTSSmean 及び DTSSmax を表 2.7.6.29-2 に示す。

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 並びに 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。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。

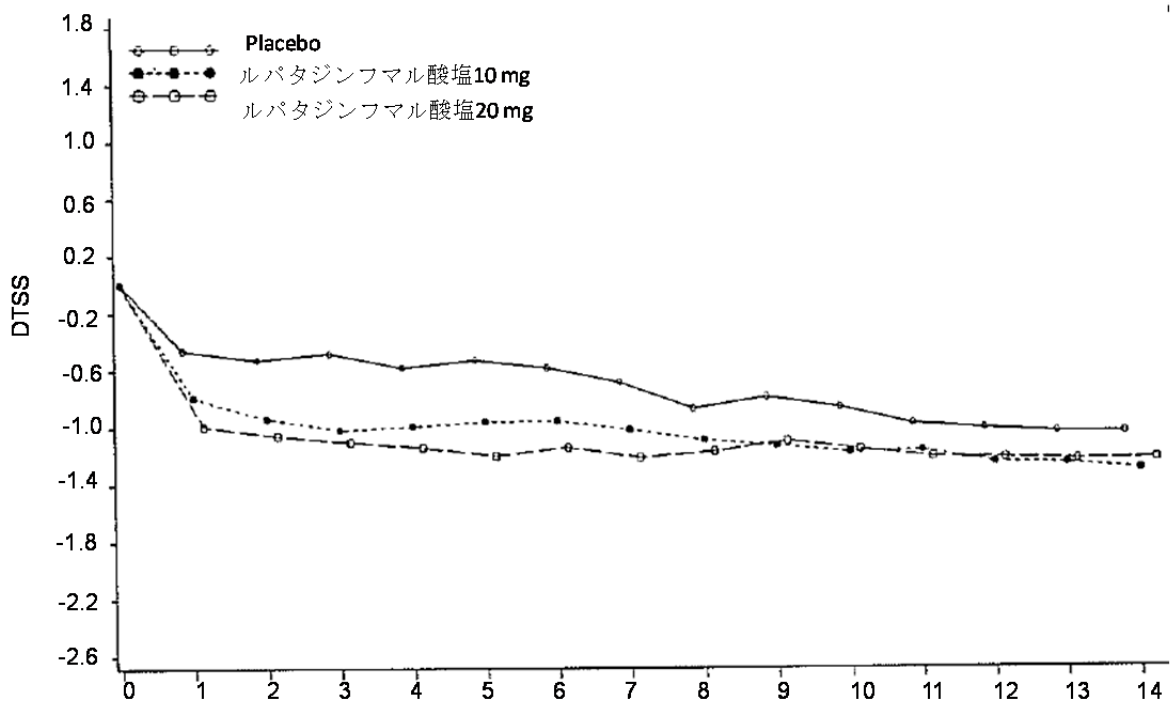


図 2.7.6.29-2　DTSS：治験薬投与前からの平均変化量

［5.3.5.1.2ar Fig.11.1 を改変］

表 2.7.6.29-2　投与群ごとの平均 DTSSmean 及び DTSSmax（有効性解析対象集団）

平均値（標準偏差）	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
DTSSmean	1.06　(0.61)	0.84　(0.65) [a]	0.66　(0.44) [a]
DTSSmax	1.71　(0.68)	1.41　(0.81) [a]	1.22　(0.61) [a]

a：p＜0.05 vs プラセボ群

［5.3.5.1.2ar Table 11.4 を改変］

2)　副次評価項目

①　各症状スコア

各症状の DSSmean 及び DSSmax を、表 2.7.6.29-3 及び表 2.7.6.29-4 に示す。

全ての症状のうち、ルパタジンフマル酸塩 10 mg 群及びルパタジンフマル酸塩 20 mg 群はプラセボ群と比較して症状スコアの低下が認められ、特にスコアの差が最も大きかった症状はくしゃみであり、くしゃみの DSSmean 並びに DSSmax は、ルパタジンフマル酸塩 10 mg 群及びルパタジンフマル酸塩 20 mg 群のいずれもプラセボ群と比較し有意に低かった。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。

表 2.7.6.29-3　各症状の DSSmean（有効性解析対象集団）

平均値	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
鼻汁	1.31	0.85 [a]	0.80
鼻内そう痒感	1.02	0.72	0.66
鼻閉	1.37	1.26	1.20
くしゃみ	1.18	0.83 [b]	0.61 [c]
眼のかゆみ	1.14	0.96	0.58
流涙	0.74	0.70	0.42
咽頭そう痒感	0.67	0.58	0.35

a：p＜0.05 vs プラセボ群
b：p＜0.01 vs プラセボ群
c：p＜0.001 vs プラセボ群

[5.3.5.1.2ar Table 11.6、Table 11.8、Table 11.10、Table 11.12、Table 11.14、Table 11.16、Table 11.18 を改変]

表 2.7.6.29-4　各症状の DSSmax（有効性解析対象集団）

平均値	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
鼻汁	2.16	1.58 [a]	1.56
鼻内そう痒感	1.82	1.36	1.37
鼻閉	2.18	2.03	2.00
くしゃみ	2.10	1.56 [b]	1.42 [c]
眼のかゆみ	1.98	1.74	1.37
流涙	1.50	1.44	1.07
咽頭そう痒感	1.37	1.20	0.88

a：p＜0.05 vs プラセボ群
b：p＜0.01 vs プラセボ群
c：p＜0.001 vs プラセボ群

[5.3.5.1.2ar Table 11.6、Table 11.8、Table 11.10、Table 11.12、Table 11.14、Table 11.16、Table 11.18 を改変]

② 全般的印象

患者及び医師の全般的印象を、表 2.7.6.29-5 及び表 2.7.6.29-6 に示す。

「改善」又は「顕著な改善」と評価した患者の割合は、プラセボ群、ルパタジンフマル酸塩 10 mg 群及びルパタジンフマル酸塩 20 mg 群でそれぞれ 31、44 及び 63%であった。患者の全般的印象では、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が、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 群との間に有意差はなかった。

医師により「改善」又は「顕著な改善」と評価された被験者の割合は、プラセボ群、ルパタジンフマル酸塩 10 mg 群及びルパタジンフマル酸塩 20 mg 群でそれぞれ 36、48 及び 65%であった。医師の全般的印象では、ルパタジンフマル酸塩 20 mg 群とプラセボ群との間にのみ有意差が認められた。

患者又は医師の全般的印象では、ルパタジンフマル酸塩 10 mg 群及びルパタジンフマル酸塩 20 mg 群はプラセボ群と比較し評価が高かったが、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 群との間に有意差はなかった。

表 2.7.6.29-5　患者の全般的印象（有効性解析対象集団）

全般的印象	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（%）
悪化	15	2	5
変化なし	22	20	5
わずかに改善	32	34	27
改善	29	24	41
顕著な改善	2	20	22

Cochran-Mantel-Haenszel カイ二乗検定：
プラセボ群 vs ルパタジンフマル酸塩 10 mg 群：p = 0.031
プラセボ群 vs ルパタジンフマル酸塩 20 mg 群：p = 0.008
ルパタジンフマル酸塩 10 mg 群 vs ルパタジンフマル酸塩 20 mg 群：p = 0.138

［5.3.5.1.2ar Table 11.19 を改変］

表 2.7.6.29-6　医師の全般的印象（有効性解析対象集団）

全般的印象	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（%）
悪化	14	6	5
変化なし	26	13	5
わずかに改善	24	33	26
改善	26	29	48
顕著な改善	10	19	17

Cochran-Mantel-Haenszel カイ二乗検定：
プラセボ群 vs ルパタジンフマル酸塩 10 mg 群：p = 0.212
プラセボ群 vs ルパタジンフマル酸塩 20 mg 群：p = 0.021
ルパタジンフマル酸塩 10 mg 群 vs ルパタジンフマル酸塩 20 mg 群：p = 0.349

［5.3.5.1.2ar Table 11.20 を改変］

③　効果不十分による治験中止

効果不十分により治験を中止した被験者数は、プラセボ群、ルパタジンフマル酸塩 10 mg 群及びルパタジンフマル酸塩 20 mg 群でそれぞれ 8 例（16%）、5 例（9%）及び 2 例（4%）であった。

（5）　安全性の結果

1）　有害事象

本治験期間中に有害事象の発現を認めた被験者は 118 例であった。各群の有害事象の発現率はプラセボ群、ルパタジンフマル酸塩 10 mg 群及びルパタジンフマル酸塩 20 mg 群でそれぞれ 65、72 及び 67%であった。また、「関連あるかもしれない」「おそらく関連あり」「明らかに関連あり」と判断された有害事象の発現率は、プラセボ群、ルパタジンフマル酸塩 10 mg 群及びルパタジンフマル酸塩 20 mg 群でそれぞれ 33、42 及び 47%であった。

発現頻度の高い有害事象（全体で 4 例以上）を表 2.7.6.29-7 に示す。

表 2.7.6.29-7　4 例以上で発現した有害事象（安全性解析対象集団）

PT	プラセボ n = 57	ルパタジンフマル酸塩 10 mg n = 60	ルパタジンフマル酸塩 20 mg n = 57	合計 n = 174
頭痛	19　(33.3%)	21　(35.0%)	19　(33.3%)	59　(33.9%)
疲労	9　(15.8%)	11　(18.3%)	15　(26.3%)	35　(20.1%)
傾眠 [a]	0　(0.0%)	5　(8.3%)	8　(14.0%)	13　(7.5%)
咳嗽	4　(7.0%)	2　(3.3%)	3　(5.3%)	9　(5.2%)
浮動性めまい	4　(7.0%)	3　(5.0%)	1　(1.8%)	8　(4.6%)
気管支痙攣	3　(3.5%)	3　(5.0%)	2　(3.5%)	7　(4.0%)
鼻出血	1　(1.8%)	2　(3.3%)	4　(7.0%)	7　(4.0%)
咽頭炎	2　(3.5%)	3　(5.0%)	2　(3.5%)	7　(4.0%)
背部痛	2　(3.5%)	2　(3.3%)	2　(3.5%)	6　(3.4%)
悪心	3　(5.3%)	3　(5.0%)	0　(0.0%)	6　(3.4%)
呼吸困難	2　(3.5%)	1　(1.7%)	2　(3.5%)	5　(2.9%)
腹痛	0　(0.0%)	3　(5.0%)	1　(1.8%)	4　(2.3%)
便秘	0　(0.0%)	3　(5.0%)	1　(1.8%)	4　(2.3%)
下痢	1　(1.8%)	3　(5.0%)	0　(0.0%)	4　(2.3%)
鼻炎	2　(3.5%)	1　(1.7%)	1　(1.8%)	4　(2.3%)

a：プラセボ群 vs ルパタジンフマル酸塩 10 mg 群：0.058
　　プラセボ群 vs ルパタジンフマル酸塩 20 mg 群：＜0.001
　　ルパタジンフマル酸塩 10 mg 群 vs ルパタジンフマル酸塩 20 mg 群：0.387

［5.3.5.1.2ar Table 12.3 を改変］

投与群間で発現率に有意差が認められた有害事象は傾眠であった。ルパタジンフマル酸塩 10 mg 群及びルパタジンフマル酸塩 20 mg 群でそれぞれ 5 例（8.3%）及び 8 例（14.0%）の被験者に傾眠の発現が認められたが、プラセボ群では 0 例であった。傾眠の発現率は、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 10 mg 群とルパタジンフマル酸塩 20 mg 群との間に有意差はなかったが、ルパタジンフマル酸塩 20 mg 群とプラセボ群との間には有意差が認められた。なお、発現した傾眠は全て軽度又は中等度であった。

この他の有害事象は、投与群間で発現率に有意差はなかった。

2)　重篤な有害事象／投与中止に至った有害事象

本治験期間中に、死亡及び重篤な有害事象の発現は認められなかった。

また、有害事象により治験を中止した被験者は 7 例であった。その内訳は、プラセボ群で 2 例（「喘息の悪化」「無力症、疲労及びうつ病」）、ルパタジンフマル酸塩 10 mg 群で 3 例（「食欲不振、疲労、異常な夢及び浮動性めまい」「疲労」「肝機能異常」）、及びルパタジンフマル酸塩 20 mg 群 2 例（「浮動性めまい」「傾眠及び咽頭炎」）であった。

3)　臨床検査

血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査結果において、臨床上重要な異常は認められなかった。

（6） 結論

ルパタジンフマル酸塩10及び 20 mg群は、14日間の治験薬投与によりSARの症状を軽減させ、両群間の有効性に有意差はなかった。

ルパタジンフマル酸塩 10 及び 20 mg 群の忍容性は良好であり、臨床検査値において臨床上重要な異常は認められなかった。有害事象の発現率において、ルパタジンフマル酸塩 20 mg 群の傾眠の発現率のみ、プラセボ群に対して有意に高かった。

以上の結果より、ルパタジンフマル酸塩 10 mg はルパタジンフマル酸塩 20 mg と比較しより良好な安全性、及びこれと同等の有効性を示したことから、今後実施する臨床試験において至適用量と考えられた。

2.7.6.30 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、資料番号 5.3.5.1.3ar、参考資料）

（1） 試験方法

試験課題名	季節性アレルギー性鼻炎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
目的	· 主要目的 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して検討する。 · 副次目的 治験中の被験者の QOL について評価を行い、5 群間で比較する。
試験デザイン	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
患者数	計画時：430 例（1 群あたり 86 例） 無作為化：395 例 解析時：392 例 安全性解析：392 例 有効性 ITT 解析：382 例 有効性 PP 解析：326 例
対象患者	選択基準 · 16～65 歳の男女 · 組入れ日の 2 年以上前から SAR を有する患者 · 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 · 組入れ前の総鼻症状スコアが 5 点以上の患者 · 本治験で規定された Visit に通院可能な患者 · 治験参加に際し文書による同意が得られた患者 · 妊娠可能な女性の場合、組入れ時の妊娠検査が陰性であった患者 · 妊娠可能な女性の場合、治験期間を通して適切な避妊法を使用することに同意した患者 · スクリーニング時の 12 誘導心電図の結果が正常の患者 除外基準 · 非 AR（血管運動性鼻炎、感染性鼻炎）の既往がある患者 · 鼻茸又は顕著な鼻中隔弯曲を有する患者 · 薬剤の吸収に影響を及ぼす可能性のある消化器疾患を合併している患者

	· 組入れ前 3 週間以内に上気道感染を発症した患者 · ロラタジン、若しくは治験薬と構造的に類似した化合物又は治験薬の他の成分に対し過敏症の既往を有する患者 · 組入れ前 3 箇月以内に急性の気管支喘息発作を発現した者又は気管支喘息に対し薬物治療が必要な患者 · 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 - 他の治験薬 · 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 · 臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査）が基準値外の患者。ただし、軽微な逸脱については、治験責任医師等が臨床的に重大でないと判断した場合は組入れ可能とした。 · 組入れ前の心電図で QTcB が 500 msec を超える患者 · 非協力的な者又は社会的・家族環境により治験計画の遵守が困難な患者 · 治験責任医師等により、治療効果に影響する可能性のある重度の疾患を有すると判断された患者 · 妊婦及び授乳婦 · 調査中の疾患又は治療の変更を行う患者 · 組入れ前 6 箇月以内に臨床試験に参加した患者
治験薬及び投与方法	本治験では、重さ及び外観が識別不能な以下の 5 製剤を使用した。 ルパタジン 2.5 mg 錠（フマル酸塩として 3.2 mg。以下特段の記載のない限り、ルパタジン遊離塩基を示す） 剤型：2.5 mg 錠 投与経路：経口投与 投与方法：ルパタジン 2.5 mg を 1 日 1 回投与

	ロット番号：N01 ルパタジン 5 mg 錠（フマル酸塩として 6.4 mg） 剤型：5 mg 錠 投与経路：経口投与 投与方法：ルパタジン 5 mg を 1 日 1 回投与 ロット番号：N01 ルパタジン 10 mg 錠（フマル酸塩として 12.8 mg） 剤型：10 mg 錠 投与経路：経口投与 投与方法：ルパタジン 10 mg を 1 日 1 回投与 ロット番号：N01 ルパタジン 20 mg 錠（フマル酸塩として 25.6 mg） 剤型：20 mg 錠 投与経路：経口投与 投与方法：ルパタジン 20 mg を 1 日 1 回投与 ロット番号：M02 プラセボ 剤型：錠剤 投与経路：経口投与 投与方法： 1 日 1 回投与 ロット番号：N01
試験方法	試験計画を表 2.7.6.30-1 に示す。 被験薬： ルパタジン 2.5、5、10 又は 20 mg を含有する被験薬 1 錠を、1 日 1 回朝に 14 日間経口投与した。 対照薬： プラセボ錠を 1 日 1 回朝に 14 日間経口投与した。
投与期間	2 週間
評価項目及び評価方法	＜有効性評価項目＞ 有効性は、合計症状スコア、各症状スコア、医師及び患者の全般的印象、並びに効果不十分による治験中止に関するデータを用いて評価した。 主要評価項目：DTSSmean 被験者は朝（投与前）と夜（就寝時）の 1 日 2 回、以下の症状

	の重症度を患者日誌に記録した。 · 鼻症状：鼻汁、鼻内そう痒感、鼻閉、くしゃみ · 鼻以外の症状：眼のかゆみ、流涙、咽頭そう痒 被験者は、以下の基準に従って各症状スコアを評価した。 0 = 症状がなく、正常の状態 1 = 不快のない、一時的な軽度の症状 2 = 軽度で、頻回かつ不快な症状 3 = 重度かつ持続的な症状で、睡眠や仕事の障害となる症状 患者日誌に記録された毎日の各鼻炎症状の重症度について、主観的な評価を実施した。以下のパラメーターに基づき、全ての評価日のデータを用いて、DTSSmean を算出した。 DSS：治験薬投与後 24 時間以内に発現した症状に対する 2 つのスコアの平均値（例：Day 1 の鼻閉 DSS は、Day 1 の夜のスコアと Day 2 の朝のスコアの平均値） DTSS：7 種類の各症状の DSS の平均値 DTSSmean：各評価日の DTSS 値の平均値 <u>副次評価項目</u>： · 被験者の主観的な症状評価 DSSmean：全評価日について、各被験者の症状ごとに算出した各 DSS の平均値 DSSmax：治験期間中の被験者ごとの各症状スコアの最高値 DTSSmax：治験期間中の被験者ごとの合計症状スコアの最高値 · 治験責任医師等による臨床評価 以下のパラメーターを算出し、治験責任医師等が評価した Visit 2 及び 3 の症状スコアを初回来院時のスコアと比較して評価した。 CSS：治験責任医師等が評価した来院ごとの 7 種類の臨床症状スコア CSSmean：来院ごとの 7 種類の臨床症状スコアの平均値 · 医師の全般的印象 治験責任医師等が初回来院時と比較した Visit 2 及び 3 における全般的な改善状況を以下の基準に基づき評価した。 0 = 悪化 1 = 変化なし

	2 = わずかに改善 3 = 改善 4 = 顕著な改善又は症状の消失 · 患者の全般的印象 被験者が初回来院時と比較した Visit 2 及び 3 における全般的な改善状況を、治験責任医師等による評価と同様に 5 段階で評価した。 · 効果不十分による治験中止 アレルギー症状が重症のため治験継続が困難及び鼻汁症状に対し治験薬以外の処置を要した被験者は効果不十分による治験中止例とした。 · 追加の副次評価項目 以下の副次評価項目を追加で算出することとした。 Pdmax0：治験期間中に、DSSS が 0 となった日数の割合 Pdmax1：治験期間中に DSSS が 0 又は 1 となった日数の割合 ＜安全性評価項目＞ 安全性評価項目は、有害事象、臨床検査値及び心電図結果とした。 · 有害事象 有害事象の発現有無について Visit 2 及び 3 に治験責任医師等が被験者より確認した。治験責任医師等は有害事象の重篤性（重篤、非重篤）、重症度（軽度、中等度、重度）及び治験薬との因果関係（明らかに関連あり、おそらく関連あり、関連あるかもしれない、おそらく関連なし、関連なし）について評価した。 · 臨床検査 血液生化学検査、血液学的検査、尿検査及び妊娠検査（妊娠の可能性のある女性のみ）をスクリーニング時及び治験終了時／中止時に実施した。 ・心電図 12 誘導心電図をスクリーニング時及び治験終了時／中止時に実施した。結果について治験責任医師等が評価を行い、解析は Hertford Medical Limited で実施した。

	その他の評価項目： · QOL 評価 SF-36 Health Survey Questionnaire を用いて治験中の被験者の QOL について評価を行い、5 群間で比較した。
解析方法	症例数の設計： 過去に実施した、SAR 患者にルパタジンを投与した用量設定試験（試験番号 RD 477/21212）の結果より、DTSSmean の標準偏差を 0.63、第 1 種の過誤を 0.05、第 2 種の過誤を 0.2 と仮定するとき、被験薬群とプラセボ群との DTSSmean の群間差として 0.3 を検出するために各群で 69 例が必要であった。 脱落率を 20%と仮定し、予定被験者数は各群で 86 例、全体で 430 例とした。 解析方法： 主要及び副次的評価項目は ITT 及び PP 解析対象集団を対象に解析した。 症状スコア：組入れ時（Visit 1）のスコアを共変量とする。 ANCOVA を用いて群間差を検出した。多重比較を行う場合、有意水準は Bonferroni 法で調整した。また、投与群間での線形性を検定した。 医師及び患者の全般的印象：Mantel-Haenszel カイ二乗検定を用いて投与群ごとに比較することとし、データ数が少ない場合は、Fisher の直接確率検定を用いることとした。 有害事象の発現率：Mantel-Haenszel カイ二乗検定を用いて投与群ごとに比較することとし、データ数が少ない場合は、Fisher の直接確率検定を用いることとした。
試験実施施設数	45 施設（イギリス）
試験実施期間	最初の患者の組入れ日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の患者の完了日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

表 2.7.6.30-1 試験計画

Visit	Screening	Enrolment	-	Interim	-	Completion/Withdrawal
Day	-28 to -2	-1	1-6	7	8-14	15[a]
Informed consent	X					
Laboratory safety screen	X					X
RAST test （if required）	X					
12 lead ECG	X					X
Physical Examination	X					X
Medical history	X					
Demographic data	X					
Pregnancy test[b]		X				X
Quality of life questionnaire		X				X
Inclusion/Exclusion criteria		X				
Dispense medication		X		X		
Provide study diary		X				
Patients administers medication once daily and records symptom scores in study diary			X		X	
Verification of symptom severity and adverse events				X		X
Overall impression of efficacy				X		X
Collect medication				X		X
Collect diary card						X

a：May occur earlier if patient withdrawn from study.

b：For women of childbearing age

［5.3.5.1.3ar Table 1 を改変］

（2） 被験者の内訳

1） 被験者の内訳及び解析対象集団

本治験では 395 例の被験者がスクリーニング検査実施後に無作為化された。このうち治験薬投与に至らなかった 3 例を除く 392 例が、プラセボ群（76 例）、ルパタジン 2.5 mg 群（77 例）、ルパタジン 5.0 mg 群（80 例）、ルパタジン 10 mg 群（74 例）及びルパタジン 20 mg 群（85 例）に割り付けられ、安全性解析対象集団に含まれた。このうち患者日誌に評価可能な症状スコアの記録が 1 時点以上ある 382 例が ITT 解析対象集団に含まれた。ITT 解析対象集団の内訳は、プラセボ群、ルパタジン 2.5 mg 群、ルパタジン 5.0 mg 群、ルパタジン 10 mg 群及びルパタジン 20 mg 群でそれぞれ 74、76、79、72 及び 81 例であった。

治療効果に影響を及ぼす逸脱を重大な逸脱とし、本治験では 4 件の重大な逸脱が認められた。いずれも、除外基準に抵触していたことによる逸脱であった。

また、重大な逸脱による 56 例を除外した 326 例を PP 解析対象集団とした。PP 解析対象集団の内訳は、プラセボ群、ルパタジン 2.5 mg 群、ルパタジン 5.0 mg 群、ルパタジン 10 mg 群及びルパタジン 20 mg 群でそれぞれ 59、62、70、66 及び 69 例であった。

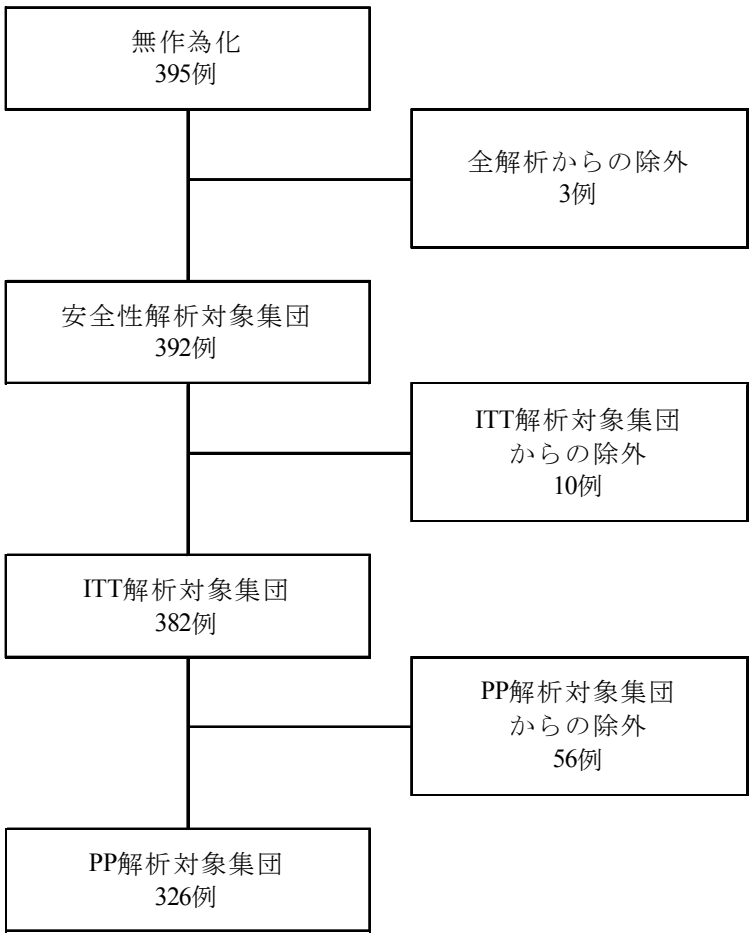


図 2.7.6.30-1　解析対象集団の被験者数

［5.3.5.1.3ar Fig. 1 を改変］

（3） 人口統計学的特性

PP 解析対象集団におけるプラセボ群、ルパタジン 2.5 mg 群、ルパタジン 5.0 mg 群、ルパタジン 10 mg 群及びルパタジン 20 mg 群の年齢（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 32.41 ± 11.49、35.58 ± 10.66、32.29 ± 11.04、33.02 ± 10.69 及び 33.64 ± 12.13 歳であった。また、各群の男性被験者はそれぞれ 25、33、31、26 及び 30 例、女性被験者はそれぞれ 34、29、39、40 及び 39 例であり、いずれの群も白色人種が多くを占めた。各群の体重（平均値 ± 標準偏差、以下同じ）はそれぞれ 70.88 ± 14.06、77.38 ± 12.14、74.43 ± 17.28、73.35 ± 16.22 及び 71.51 ± 13.57 kg であった。各群の身長はそれぞれ、169.86 ± 9.53、170.48 ± 8.99、168.31 ± 8.95、167.67 ± 10.41 及び 167.04 ± 9.88 cm であった。

PP 解析対象集団における人口統計学的特性について、投与群間で有意差はなかった。

（4） 有効性の結果

1） 主要評価項目：DTSSmean

投与群ごとの平均 DTSSmean 及び解析結果を表 2.7.6.30-2 及び表 2.7.6.30-3 に示す。

PP 及び ITT 解析対象集団のいずれも、ルパタジン 20 mg 群の平均 DTSSmean は最も低く、プラセボ群では最も高かった。

PP 解析対象集団では、平均 DTSSmean はルパタジン 20 mg 群とプラセボ群、及びルパタジン 2.5 mg 群とプラセボ群との間に有意差を認め、特にルパタジン 20 mg 群とプラセボ群との間ではその差が顕著であった（p = 0.001）。なお、ITT 解析対象集団においても、平均 DTSSmean はルパタジンの各用量群とプラセボ群との間に有意差を認め、特にルパタジン 20 mg 群とプラセボ群との間ではその差が顕著であった（p = 0.000）。

ルパタジンの各用量群間で有意差はなかった。

また、用量反応関係を示す線形性が認められ（lineal test 0.000）、これはほとんどの症状（DTSS を構成する 7 種の症状スコア）について、投与量が有効性の結果に影響することを示している（高用量群になるに従い症状がより改善する）。

表 2.7.6.30-2 投与群ごとの平均 DTSSmean（PP 解析対象集団）

	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	合計
平均値	0.99	0.70	0.73	0.79	0.66	0.77
標準偏差	0.50	0.47	0.40	0.51	0.43	0.47
例数	59	62	70	66	69	326

［5.3.5.1.3ar Table 22 を改変］

表 2.7.6.30-3　DTSSmean の解析結果（PP 解析対象集団）

DTSSmean	
変数の同質性	0.000
平行性	0.913
施設 × 投与群	0.599
Last Model: 平均 CSS（組入れ時） + 施設 + 投与群	
線形性	0.001
施設	0.011
投与群	0.001
対比較	
	p 値（多重性の調整済み）
プラセボ群 vs ルパタジン 2.5 mg 群	0.013
プラセボ群 vs ルパタジン 20 mg 群	0.001

［5.3.5.1.3ar Table 239 を改変］

2）　副次評価項目

①　DSSmean

各症状の平均 DSSmean を表 2.7.6.30-4 に示す。

PP 解析対象集団における 7 症状全ての平均 DSSmean はプラセボ群で最も高く、咽頭そう痒感及び鼻閉を除く、各症状の平均 DSSmean はルパタジン 20 mg 群で最も低かった。ルパタジン 2.5 mg 群、ルパタジン 5 mg 群及びルパタジン 10 mg 群でもスコアの低下は認められたが、投与量の増加に伴うスコア低下は認められなかった。

ルパタジンの各用量群の平均 DSSmean は、プラセボ群と比較し低い値であり、プラセボ群と比較して、鼻汁ではルパタジン 20 mg 群、くしゃみでは全ての投与群で、鼻内そう痒感では 2.5、5 及び 20 mg 群、目のかゆみでは 2.5 及び 20 mg 群、流涙では 20 mg において有意差が認められた。

表 2.7.6.30-4　各症状の平均 DSSmean（PP 解析対象集団）

	鼻汁	くしゃみ	鼻内そう痒感	鼻閉	眼のかゆみ	流涙	咽頭そう痒感
プラセボ	1.08	1.19	1.10	1.04	1.12	0.71	0.66
ルパタジン 2.5 mg	0.78	0.72	0.72	0.91	0.73	0.56	0.47
ルパタジン 5 mg	0.80	0.72	0.72	1.10	0.79	0.52	0.46
ルパタジン 10 mg	0.93	0.83	0.84	1.04	0.80	0.58	0.53
ルパタジン 20 mg	0.75	0.69	0.65	0.93	0.68	0.41	0.51

［5.3.5.1.3ar Table 24 を改変］

②　DTSSmax

各群の平均 DTSSmax 及び解析結果を表 2.7.6.30-5 及び表 2.7.6.30-6 に示す。

平均 DTSSmax はルパタジン 20 mg 群で最低値、またプラセボ群で最高値を示し、両群間で有意差を認めた（p = 0.010）。他のルパタジン群との対比較では有意差はなかった。

表 2.7.6.30-5　投与群ごとの平均 DTSSmax（PP 解析対象集団）

	平均 DTSSmax（標準偏差）
プラセボ	1.62　(0.59)
ルパタジン 2.5 mg	1.38　(0.68)
ルパタジン 5 mg	1.39　(0.62)
ルパタジン 10 mg	1.46　(0.69)
ルパタジン 20 mg	1.29　(0.67)

[5.3.5.1.3ar Table 73 を改変]

表 2.7.6.30-6　DTSSmax の解析結果（PP 解析対象集団）

DTSSmax	
変数の同質性	0.000
平行性	0.883
施設 × 投与群	0.716
Last Model: 平均 CSS（組入れ時） + 施設 + 投与群	
線形性	0.008
施設	0.002
投与群	0.024
対比較	
	p 値（多重性の調整済み）
プラセボ vs ルパタジン 20 mg	0.010

[5.3.5.1.3ar Table 255 を改変]

③　DSSmax

各症状の平均 DSSmax 表 2.7.6.30-7 を示す。

PP 解析対象集団では、7 症状のうちの 3 症状で有意差が認められた。

- 鼻そう痒：ルパタジン 20 mg 群とプラセボ群との間に有意差を認めた（p = 0.003）。
- くしゃみ：ルパタジン 5 mg 群、ルパタジン 10 mg 群及びルパタジン 20 mg 群の各群はプラセボ群との間に有意差を認め、特にルパタジン 20 mg 群とプラセボ群との間ではその差が顕著であった（p = 0.000）。
- 眼のかゆみ： Bonferroni 法で調整後の有意水準で行った対比較では有意差はなかった。

表 2.7.6.30-7　各症状の平均 DSSmax（標準偏差）（PP 解析対象集団）

	鼻汁	くしゃみ	鼻内そう痒感	鼻閉	眼のかゆみ	流涙	咽頭そう痒感
プラセボ	2.03 (0.72)	2.08 (0.58)	1.97 (0.69)	1.88 (0.86)	2.05 (0.78)	1.56 (0.86)	1.48 (1.01)
ルパタジン 2.5 mg	1.70 (0.89)	1.69 (0.76)	1.56 (0.83)	1.74 (1.06)	1.65 (0.86)	1.32 (1.04)	1.22 (1.02)
ルパタジン 5 mg	1.77 (0.83)	1.66 (0.72)	1.63 (0.86)	1.95 (0.77)	1.79 (0.78)	1.31 (0.93)	1.18 (0.94)
ルパタジン 10 mg	1.91 (0.77)	1.71 (0.81)	1.75 (0.88)	1.96 (0.90)	1.69 (0.97)	1.42 (0.94)	1.27 (1.05)
ルパタジン 20 mg	1.67 (0.83)	1.54 (0.75)	1.44 (0.77)	1.72 (0.93)	1.57 (0.86)	1.19 (0.89)	1.19 (0.99)

[5.3.5.1.3ar Table 27 を改変]

④　Pdmax0

PP 解析対象集団では、無症状日数の割合はルパタジン 20 mg 群で最も大きく、プラセボ群では最も小さかった。投与群間に有意差はなかった。

⑤　Pdmax1

PP 解析対象集団では、ルパタジン 20 mg 群とプラセボ群との間にのみ有意差が認められた（p = 0.009）。

⑥　CSS

各 Visit における評価において、PP 解析対象集団における Visit 2 の平均 CSS は、鼻閉（ルパタジン 5 mg 群とプラセボ群間：p = 0.030）及び眼のかゆみ（ルパタジン 10 mg 群とプラセボ群間：p = 0.014）に有意差が認められた。Visit 3 の平均 CSS は、投与群間に有意差はなかった。

⑦　全般的印象

患者の全般的印象の要約及び対比較の結果を表 2.7.6.30-8 及び表 2.7.6.30-9 に示す。

患者の全般的印象において、ルパタジン 2.5 mg 群とプラセボ群、及びルパタジン 10 mg 群とプラセボ群との間に有意差が認められた。

表 2.7.6.30-8　患者の全般的印象の要約（治験薬投与前から Visit 3 – PP 解析対象集団）

	プラセボ 例数（%）	ルパタジン 2.5 mg 例数（%）	ルパタジン 5 mg 例数（%）	ルパタジン 10 mg 例数（%）	ルパタジン 20 mg 例数（%）	合計 例数（%）
悪化	5　(8.47)	4　(6.45)	4　(5.71)	4　(6.06)	4　(5.80)	21　(6.44)
変化なし	17　(28.81)	7　(11.29)	8　(11.43)	3　(4.55)	9　(13.04)	44　(13.50)
わずかに改善	17　(28.81)	12　(19.35)	24　(34.29)	21　(31.82)	17　(24.64)	91　(27.91)
改善	15　(25.42)	25　(40.32)	24　(34.29)	25　(37.88)	29　(42.03)	118 (36.20)
顕著な改善	5　(8.47)	14　(22.58)	10　(14.29)	13　(19.70)	10　(14.49)	52　(15.95)
合計	59 (100.00)	62　(100.00)	70　(100.00)	66　(100.00)	69　(100.00)	326 (100.00)

[5.3.5.1.3ar Table 312 を改変]

表 2.7.6.30-9　患者の全般的印象の対比較（治験薬投与前から Visit 3 – PP 解析対象集団）

	p 値 （多重比較での有意水準 p = 0.005116）
プラセボ vs ルパタジン 2.5 mg	0.005
プラセボ vs ルパタジン 10 mg	0.001

[5.3.5.1.3ar Table 314 を改変]

医師の全般的印象の要約の結果を表 2.7.6.30-10 に示す。

医師の全般的印象では、投与群間に有意差はなかった。

表 2.7.6.30-10　医師の全般的印象の要約（治験薬投与前から Visit 3 – PP 解析対象集団）

	プラセボ 例数（%）	ルパタジン 2.5 mg 例数（%）	ルパタジン 5 mg 例数（%）	ルパタジン 10 mg 例数（%）	ルパタジン 20 mg 例数（%）	合計 例数（%）
悪化	4 （6.78）	3 （4.84）	3 （4.29）	2 （3.03）	5 （7.25）	17 （5.21）
変化なし	15 （25.42）	8 （12.90）	7 （10.00）	6 （9.09）	7 （10.14）	43 （13.19）
わずかに改善	16 （27.12）	12 （19.35）	22 （31.43）	23 （34.85）	16 （23.19）	89 （27.30）
改善	20 （33.90）	25 （40.32）	29 （41.34）	21 （31.82）	28 （40.58）	123 （37.73）
顕著な改善	4 （6.78）	14 （22.58）	9 （12.86）	14 （21.21）	13 （18.84）	54 （16.56）
合計	59 （100.00）	62 （100.00）	70 （100.00）	66 （100.00）	69 （100.00）	326 （100.00）

［5.3.5.1.3ar Table 315 を改変］

⑧　効果不十分による治験中止

効果不十分により治験を中止した被験者数は全体で 26 例であり、その内訳はプラセボ群、ルパタジン 2.5 mg 群、ルパタジン 5.0 mg 群、ルパタジン 10 mg 群及びルパタジン 20 mg 群でそれぞれ 8 例（10.53%）、6 例（7.79%）、5 例（6.25%）、3 例（4.05%）及び 4 例（4.71%）であった。

（5）　安全性の結果

1）　有害事象

本治験期間中に 190 例 397 件の有害事象が発現した。投与群間で有意差はなかった。このうち最も発現頻度の高かった有害事象は頭痛（安全性解析対象集団の 16%）、疲労及び／又は無力症（安全性解析対象集団の 8%）並びに傾眠（安全性解析対象集団の 7%）であった。

プラセボ群及びルパタジン 20 mg 群における頭痛の発現率はそれぞれ 7 及び 25%、また傾眠の発現率はそれぞれ 1 及び 15%であり、両群間で有意差が認められた（頭痛、p = 0.002：傾眠、p = 0.001）。

一方、疲労及び無力症の発現率は、投与群間で有意差はなかった。

有害事象の傾眠の発現率は、ルパタジンのその他の用量群とプラセボ群との間に有意差はなかったが、ルパタジン 2.5 mg 群で 4%、ルパタジン 5 mg 群で 5%及びルパタジン 10 mg 群で 11%の発現率であったことから、明らかな用量比例性が認められた（Mantel-Haenszel のカイ二乗検定、p = 0.000）。

表 2.7.6.30-11　投与群ごとの頭痛の発現例数（%）

	プラセボ 例数（%）	ルパタジン 2.5 mg 例数（%）	ルパタジン 5 mg 例数（%）	ルパタジン 10 mg 例数（%）	ルパタジン 20 mg 例数（%）	合計 例数（%）
発現あり	19 （25.00）	11 （14.29）	18 （22.50）	9 （12.16）	6 （7.06）	63 （16.07）
発現なし	57 （75.00）	66 （85.71）	62 （77.50）	65 （87.84）	79 （92.94）	329 （83.93）
合計	76 （100.00）	77 （100.00）	80 （100.00）	74 （100.00）	85 （100.00）	392 （100.00）

Fisher の直接確率検定 p = 0.10
（プラセボ vs ルパタジン 20 mg、p = 0.002）
Mantel-Haenszel のカイ二乗検定、p = 0.004

［5.3.5.1.3ar Table 40 を改変］

表 2.7.6.30-12　投与群ごとの疲労及び／又は無力症の発現例数（%）

	プラセボ 例数（%）	ルパタジン 2.5 mg 例数（%）	ルパタジン 5 mg 例数（%）	ルパタジン 10 mg 例数（%）	ルパタジン 20 mg 例数（%）	合計 例数（%）
発現あり	3 （3.95）	6 （7.79）	3 （3.75）	10 （13.51）	8 （9.41）	30 （7.65）
発現なし	73 （96.05）	71 （92.21）	77 （96.25）	64 （86.49）	77 （90.59）	362 （92.35）
合計	76 （100.00）	77 （100.00）	80 （100.00）	74 （100.00）	85 （100.00）	392 （100.00）

Fisher の直接確率検定 p = 1.38
Mantel-Haenszel のカイ二乗検定 p = 0.096

［5.3.5.1.3ar Table 41 を改変］

表 2.7.6.30-13　投与群ごとの傾眠の発現例数（%）

	プラセボ 例数（%）	ルパタジン 2.5 mg 例数（%）	ルパタジン 5 mg 例数（%）	ルパタジン 10 mg 例数（%）	ルパタジン 20 mg 例数（%）	合計 例数（%）
発現あり	1 （1.32）	3 （3.90）	4 （5.00）	8 （10.81）	13 （15.29）	29 （7.40）
発現なし	75 （98.68）	74 （96.10）	76 （95.00）	66 （89.19）	72 （84.71）	363 （92.60）
合計	76 （100.00）	77 （100.00）	80 （100.00）	74 （100.00）	85 （100.00）	392 （100.00）

Fisher の直接確率検定 p = 0.005
（プラセボ vs ルパタジン 20 mg、p = 0.001）
Mantel-Haenszel のカイ二乗検定、p = 0.000

［5.3.5.1.3ar Table 42 を改変］

2）　重篤な有害事象

本治験で死亡は認められなかった。

本治験期間中に、ルパタジン 5 mg 群で 1 件の重篤な有害事象（潰瘍性角膜炎）の発現が認められた。治験責任医師等により、本事象は異物が角膜表面に付着したことによる偶発的事象と考えられ、治験薬との因果関係はなしと判断された。

3）　投与中止に至った有害事象

有害事象により治験を中止した被験者は 9 例であった。その内訳は、プラセボ群で 1 例、ルパタジン 2.5 mg 群で 2 例、ルパタジン 5 mg 群で 1 例、ルパタジン 10 mg 群で 1 例及びルパタジン 20 mg 群で 4 例であった。有害事象により治験を中止した被験者数について、投与群間で有意差はなかった。

4） 臨床検査

血液生化学検査及び血液学的検査において、臨床上重要な異常は認められなかった。

5） 心電図

心電図結果について、治験責任医師等により臨床的に意義があるとされた所見は認められなかった。治験終了時（Visit 3）の QTcB 間隔の中央値及び QTcB が 430 msec を超えた被験者数は、投与群間で有意差はなかった。また、治験終了時に QTcB が 500 msec を超えた被験者が報告された。ルパタジン 20 mg 群の女性であり、治験期間中に 1 件の有害事象（咽頭炎）の発現を認めたものの問題なく治験を完了した。

7 例の被験者で 60 msec を超える QTcB の変動が認められ、その内訳はルパタジン 10 mg 群で 3 例、及びルパタジン 20 mg 群で 4 例であった。100 msec を超える QTcB の変動が認められた被験者はいなかった。

不整脈及び失神の発現も認められなかった。

（6） QOL 評価

SF-36 Health Survey Questionnaire を用いた QOL 評価において、投与群間で有意差はなかった。体力に関連する 1 項目（疲労感）で、ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団のいずれも有意差が認められたが、対比較では有意差はなかった。。

（7） 全般的結論

- ルパタジンの各用量群は、14 日間の治験薬投与により SAR の症状を軽減させ、その効果はプラセボ群よりも高かった。
- ルパタジン 20 mg 群でのスコアの改善は最も大きく、ルパタジン 2.5 mg 群、ルパタジン 5 mg 群及びルパタジン 10 mg 群でもおおむね改善した。
- PP 解析対象集団を対象とした全般的印象は、Visit 3 での被験者による評価では 2.5 mg 群及び 10 mg 群でプラセボ群との間に有意差が認められたが、治験責任医師等による評価では投与群間に有意差はなかった。
- 有効性に関し、ルパタジンの各用量群の間で有意差はなかったが、各症状スコアに基づくほとんどの項目で用量反応関係を示す線形性が認められた。
- 有意差が認められた有害事象はルパタジン 20 mg 群とプラセボ群との間に認められた傾眠のみであったが、ルパタジンの各用量群の忍容性は良好であった。
- 本治験の結果は過去のルパタジンの試験で得られた結果を支持するものであった。ルパタジン 10 mg は、ルパタジン 20 mg と比較しより良好な安全性、及びこれと同等の有効性を示したことから、今後実施する臨床試験及び SAR の治療において至適用量と考えられた。

2.7.6.31 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]、資料番号 5.3.5.1.4ar、参考資料）

（1） 試験方法

試験課題名	季節性アレルギー性鼻炎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]
目的	· 主要目的 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。 · 副次目的 SAR の症状緩和に対するルパタジン 10 mg の有効性と安全性を、デスロラタジン 5 mg と比較検討する。
試験デザイン	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
患者数	計画時：366 例 組入れ：450 例 無作為化：379 例 解析時： 安全性解析：359 例 有効性 ITT 解析：356 例 有効性 PP 解析：305 例
対象患者	選択基準： · 12 歳超の男女 · 組入れ日の 2 年以上前から SAR を有する記録がある患者 · 組入れ日又は組入れ日の 1 年以内に実施した、当該地域の季節性アレルゲンに対するプリックテストの結果が陽性の患者 · 組入れ時に、総鼻症状スコアが 6 以上、鼻以外の症状の合計スコアが 3 以上及び鼻汁スコアが 2 以上の症状を有する患者 · スクリーニング期間に記録する患者日誌において、スクリーニング直前 3 日間の鼻汁スコアが 12 以上、総鼻症状スコアが 36 以上、鼻以外の症状の合計スコアが 18 以上の患者 · 臨床検査値の結果が治験責任医師等により問題ないと判断された患者 · スクリーニング時の 12 誘導心電図検査で、治療薬や合併症の影響なく QTcB（msec）が正常範囲内と判断された患者。男性は 430 msec 未満、女性は 450 msec 未満を正常範囲内とした。

	・ 定期的に免疫療法を受けている患者、又は治験期間中もこれを継続する患者も本治験に組入れ可能とした。 ・ 吸入の気管支拡張薬のみを使用している中程度の喘息患者も本治験に組入れ可能とした。 ・ 文書による同意が得られた患者。未成年者（12～18 歳）から同意を得る場合は、両親又は法的保護者からも文書による同意を得ることとした。 ・ 妊娠可能な女性の場合、組入れ時の妊娠検査が陰性であり、適切な避妊法（例：経口避妊薬、二重バリア法）を、治験期間を通して使用できる患者 除外基準 ・ 非 AR（血管運動性鼻炎、感染性鼻炎、薬剤誘発性鼻炎等）、鼻茸、顕著な鼻中隔弯曲又は臨床上問題となる上気道症状を有する患者 ・ プリックテストの結果が陰性の患者 ・ 治験薬（又は構造的に類似した化合物）及び乳糖不耐症等治験薬に対し過敏症の既往を有する患者 ・ ウォッシュアウト期間外に、SAR に対し以下に示す薬剤を全身又は局所投与された患者 - ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬の経口投与 : Day 0 前 7 日間（フェキソフェナジンの場合は Day 0 前 10 日間） - ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬の局所投与：Day 0 前 2 日間 - ステロイド製剤の経口投与又は点鼻：Day 0 前 7 日間 - 鼻閉除去薬の経口投与又は点鼻：Day 0 前 7 日間 - クロモン系薬剤の点鼻又は点眼：Day 0 前 7 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、グルココルチコイド、フェニトイン、リファンピシン、エリスロマイシン、ケトコナゾール等、Cytochrome P450 の CYP3A4 による相互作用のある薬剤を服用、並びにグレープフルーツジュースを摂取する患者 ・ 既往歴より、抗ヒスタミン薬による治療効果が期待できないと治験責任医師等が判断した患者 ・ 組入れ時に、精神疾患、血管障害、肝疾患、腎疾患、神経疾患等、治験実施計画書に沿った治験実施や治験結果の解釈に困難を伴う可能性がある疾患を有する患者 ・ 本治験参加により、健康状態が悪化する可能性のある患者 ・ 妊婦又は授乳婦

	· 職業上、危険を伴う機械操作や自動車運転を行う患者 · 本治験の内容、目的及び期待される効果や不利益について理解が困難な者、又は同意書に自ら署名できない患者 · 規定された Visit での来院、患者日誌への記載及び治験薬の服薬遵守が困難な患者、又は治験期間中に他の地域へ移動する予定のある患者 · 組入れ時又は組入れ前 3 箇月以内に、他の臨床試験に参加していた患者 · 薬物又はアルコール乱用歴のある者（組入れ前 12 箇月以内） · ジソピラミド、プロカインアミド、アミオダロン、ソタロール、チオリダジン、ベプリジル、プレニルアミン等、トルサード・ド・ポアントを引き起こす可能性のある薬剤を服用している患者
治験薬及び投与方法	本治験では、カプセル充填された外見上識別不能な以下の 3 製剤を使用した。 · 被験薬 ルパタジン（以下特段の記載のない限り、ルパタジン遊離塩基を示す） 剤型：10 mg 錠 投与経路：経口投与 投与方法：ルパタジン 10 mg（フマル酸塩として 12.8 mg）を 1 日 1 回投与 ロット番号：0503 · 対照薬 デスロラタジン 剤型：5 mg 錠 投与経路：経口投与 投与方法：デスロラタジン 5 mg を 1 日 1 回投与 ロット番号：0503 プラセボ 剤形：錠剤 投与経路：経口投与 投与方法：1 日 1 回投与 ロット番号：0503

試験方法	試験計画を表 2.7.6.31-1 に示す。 被験者は以下の 3 群に無作為に割り付けられ、治験期間中はスクリーニング期間の後に設けられた 4 回の Visit に来院した。 · ルパタジン 10 mg を含有する被験薬 1 錠を、1 日 1 回朝に 4 週間経口投与した。 · デスロラタジン 5 mg を含有する対照薬 1 錠を、1 日 1 回朝に 4 週間経口投与した。 · プラセボ錠を 1 日 1 回朝に 4 週間経口投与した。
投与期間	4 週間
評価項目及び評価方法	＜有効性評価項目＞ 有効性は、患者日誌に記載された各症状の重症度スコア及びその他の主観的な評価データを基に評価した。 被験者は 1 日 2 回、朝（投与前）と夕（投与後 12 時間後）において、以下の症状の重症度を評価時点の症状と過去 12 時間における症状のそれぞれで評価し、患者日誌に記録した。 · 鼻症状：鼻汁、鼻内そう痒感、鼻閉、くしゃみ · 鼻以外の症状：眼のかゆみ、流涙、眼の赤み 被験者は、以下の基準に従って各症状スコアを評価した。 0 = 症状なし 1 = 不快のない、一時的な軽度な症状 2 = 中等度で、頻回かつ不快な症状 3 = 重度かつ持続的な症状で、睡眠や仕事の障害となる症状 スクリーニング時、及び前回の Visit 以降の SAR の症状について、各 Visit において治験責任医師等及び被験者による重症度評価を上記の基準に従い実施した。 治験責任医師等及び被験者は、初回来院時と比較した Visit 2 及び最終 Visit における有効性の総合評価を以下の基準に基づき評価した。 0 = 悪化 1 = 変化なし 2 = わずかに改善 3 = 改善 4 = 顕著な改善

	主要評価項目： 治験薬投与 4 週間の、24 時間の TSS のベースラインからの変化量。TSS は毎日の各症状スコアを合計し算出した。 副次評価項目： · 治験薬投与 4 週間の、毎投与前時点の TSS のベースラインからの変化量 · 24 時間の、症状ごとの DSS の平均値のベースラインからの変化量 · Day 7、Day 14 及び Day 21 時点での、24 時間の TSS のベースラインからの変化量 · 24 時間の、総鼻症状スコアのベースラインからの変化量 · 24 時間の、鼻以外の症状の合計スコアのベースラインからの変化量 · 効果発現日（有意差が認められた最初の日） · TSSmean · DSSmax：治験期間中の被験者ごとの各症状スコアの最高値 · TSSmax：治験期間中の被験者ごとの合計症状スコアの最高値 · 合計 TCSS：各 Visit の 7 症状スコアの合計 · 医師及び患者による SAR の全般症状の重症度評価 · 医師及び患者の全般的印象 · Pdmax0 · アレルギー症状による睡眠障害の程度（なし、軽度、中等度、重度の 4 段階で評価） · 日常生活への妨げの程度（なし、軽度、中等度、重度の 4 段階で評価） · 1 日あたりの外気に曝された時間（患者日誌に記載） · レスキュー薬を使用した割合 ＜安全性評価項目＞ 安全性評価項目は以下のとおりであった。 · 有害事象 · 臨床検査値 · 身体所見 · 心電図結果（QT 及び QTc）
解析方法	症例数の設計： 検出力を 80%及び有意水準を 5%と設定し、標準偏差を 4.45 及び脱落率を 20%と仮定したとき、主要評価項目の群間差として 1.8 以上を検出するために各群で 122 例、全体で 366 例が必要で

	あった。 解析方法： 有効性の解析対象集団は ITT 解析対象集団とし、更に PP 解析対象集団も対象に解析を行った。 主要評価項目： 本治験の主要解析はルパタジン群とプラセボ群との群間差を有意水準 5%で検定することであった。 投与群及び施設を因子とする ANOVA を用いて、交互作用を検討することとしたが、十分な被験者数が組み入れられなかった施設が存在する場合、実施国を因子として置き換えた。 主要評価項目の解析では、ベースライン時のスコアを加えた ANCOVA も用いて検討した。 欠測値に対する補完法の試験結果への影響を確認するため、感度分析を行った。 副次評価項目： カテゴリカルデータの場合、カイ二乗検定を用い、データ数が少ない場合は Fisher の直接確率検定を用いることとした。 連続変数の場合、ANOVA 又は Kruskal-Wallis 検定を用いることとした。 安全性評価項目： 有害事象は、基本語及び器官別大分類ごとに要約し、治験薬との因果関係も示した。 治験薬投与後に発現した有害事象について記述統計を行い、カイ二乗検定を用いて投与群ごとに比較した。 QTcB 及び QTcF のベースラインからの変化量を、カイ二乗検定を用いて検定し、データ数が少ない場合は Fisher の直接確率検定を用いることとした。 解析には SAS ver. 8 を用いた。
試験実施施設数	26 施設（フランス、ドイツ、ポーランド、ルーマニア、スペイン）
試験実施期間	最初の患者の組入れ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の患者の完了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

表 2.7.6.31-1 試験計画

Visits Day	Screening -7 to -1	V0 0	V1 7 ± 3	V2 14 ± 3	VL 28 ± 3
Informed consent	X				
Inclusion and non-inclusion criteria check	X	X			
History or SAR	X				
Medical history and previous medication	X				
Demographic data	X				
Physical examination	X				X
Prick test （if required）	X				
ECG recording	X				X
Lab test （include a pregnancy test[a]）	X				X
Screening Diary Card delivery	X				
Random assignment		X			
Patient Diary delivery		X		X	
Medication delivery		X		X	
Treatment		X （Day 1 to Day 28）			
Assessment of the symptom severity	X	X	X	X	X
Jointly assessment of the Overall condition of SAR		X	X	X	X
Jointly assessment of the Therapeutic Response				X	X
Recording of adverse event		X	X	X	X
Concomitant medication		X	X	X	X
Compliance				X	X

a：Only female of childbearing age

Patient Diary

Recording of symptoms	On daily basis during all the double blind period
Recording concomitant medication	On daily basis during all the double blind period
Recording of AE	On daily basis during all the double blind period

［5.3.5.1.4ar Table 1 を改変］

（2） 被験者の内訳

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.31-1 に示す。

本治験では 450 例の被験者がスクリーニング検査を実施し、379 例が無作為化された。このうちポーランドの 1 施設での 20 例を除外した 359 例、プラセボ群（122 例）、ルパタジン 10 mg 群（119 例）及びデスロラタジン 5 mg 群（118 例）を解析対象とした。治験を中止した被験者はプラセボ群、ルパタジン 10 mg 群及びデスロラタジン 5 mg 群で、それぞれ 14、11 及び 14 例であった。なお、20 例を除外したポーランドの 1 施設では、ほとんどの被験者が治験実施計画書で規定された服薬方法を遵守していないことが監査時に発覚したため、解析対象集団から除外した。

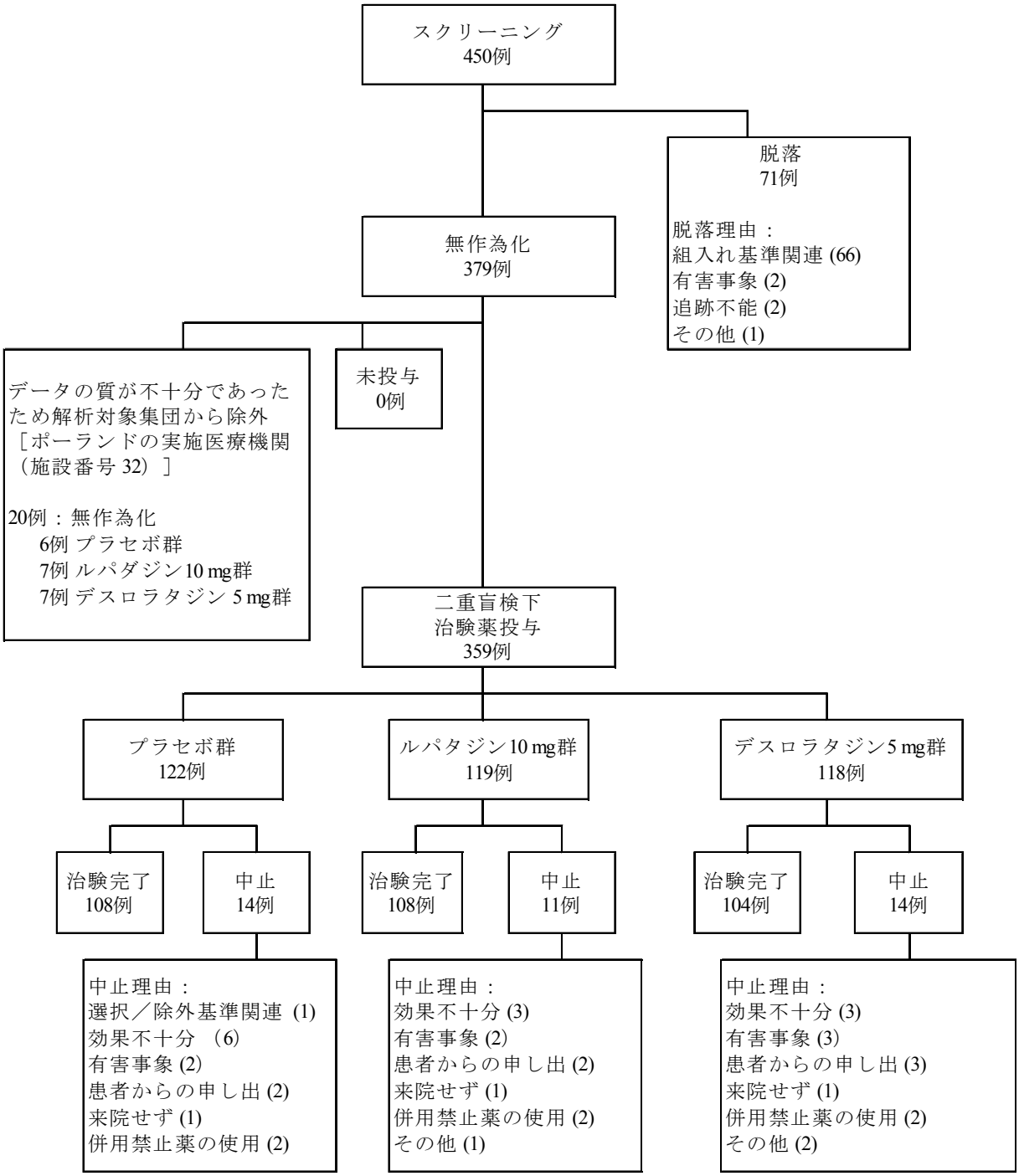


図 2.7.6.31-1　被験者の内訳

［5.3.5.1.4ar Fig. 1 を改変］

また、74 例が重大な逸脱のため PP 解析対象集団から除外された。主な逸脱理由は、有害事象又は効果不十分以外の理由での治験中止、及び各 Visit の規定来院日の許容範囲からの逸脱であった。

2）　解析対象集団

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.31-2 に示す。

安全性解析対象集団には治験薬を投与された 359 例が含まれ、このうち治験薬投与後のデータが得られなかった 3 例を除く 356 例を ITT 解析対象集団とした。さらに、51 例の被験者を除外した 305 例を PP 解析対象集団とした。

表 2.7.6.31-2　解析対象集団

	プラセボ	ルパタジン 10 mg	デスロラタジン 5 mg	合計 [a]
組入れ	—	—	—	450
無作為化	128	126	125	397
安全性解析対象集団 [b]	122　(95.3%)	119　(94.4%)	118　(94.4%)	359　(94.7%)
ITT 解析対象集団	122　(95.3%)	117　(92.9%)	117　(93.6%)	356　(93.9%)
PP 解析対象集団	108　(84.4%)	98　(77.8%)	99　(79.2%)	305　(80.5%)

a：無作為化された被験者数に対する割合
b：監査結果を踏まえ 1 施設（ポーランド、施設番号 32）の 20 例の被験者は除外

［5.3.5.1.4ar Table 2 を改変］

（3）　人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.31-3 に示す。

ITT 解析対象集団のプラセボ群、ルパタジン 10 mg 群及びデスロラタジン 5 mg 群の年齢（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 31.8 ± 12.6、30.8 ± 11.2 及び 32.0 ± 12.5 歳であった。また、各群の男性被験者はそれぞれ 66 例（51.4%）、61 例（52.1%）及び 52 例（44.4%）であり、いずれの群も白人がその多くを占めた。

人口統計学的特性について、投与群間で違いはなかった。

表 2.7.6.31-3　人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

	プラセボ	ルパタジン 10 mg	デスロラタジン 5 mg	検定結果
性別（男性）	66　(54.1%)	61　(52.1%)	52　(44.4%)	カイ二乗 p = 0.291
年齢（歳）	31.8　(12.6)	30.8　(11.2)	32.0　(12.5)	ANOVA p = 0.716
人種（白人）	121　(99.2%)	114　(99.1%)	114　(100.0%)	Fisher p = 1.000
体重（kg）	71.4　(16.8)	69.4　(12.8)	68.1　(15.2)	ANOVA p = 0.233
身長（m）	1.7　(0.1)	1.7　(0.1)	1.7　(0.1)	ANOVA p = 0.330

［5.3.5.1.4ar Table 4 を改変］

（4）　有効性の結果

1）　主要評価項目：治験薬投与 4 週間の 24 時間の TSS のベースラインからの変化量

TSS のベースラインからの変化量を表 2.7.6.31-4 に示す。

ルパタジン 10 mg 群における 4 週間の TSS のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較し有意に低下した（p = 0.034）。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たが、ルパタジン 10 mg 群とデスロラタジン 5 mg 群との比較では有意差はなかった（p = 0.510）。TSS のベースラインからの変化について、ルパタジン 10 mg 群のベースラインからの改善率は 46.1%であり、デスロラタジン 5 mg 群及びプラセボ群ではそれぞれ 48.9 及び 37.3%であった。

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であった。

表 2.7.6.31-4　TSS のベースラインからの変化量［平均（標準偏差）］（ITT 解析対象集団）

TSS	プラセボ	ルパタジン 10 mg	デスロラタジン 5 mg	検定結果
ベースライン	14.01　(2.77)	13.77　(2.68)	13.68　(2.67)	－
最終評価	8.79　(4.13)	7.42　(3.70)	6.99　(4.38)	－
ベースラインからの変化量	-5.22　(4.21)	-6.35　(3.83)	-6.69　(3.89)	p = 0.012[a] p = 0.002[b]
ベースラインからの変化率[c]	-37.3%	-46.1%	-48.9%	－

a：投与群及び実施国を因子とする ANOVA
b：投与群、実施国及びベースライン TSS を因子とする ANCOVA
c：ベースラインの平均値に対する変化量の平均から算出

［5.3.5.1.4ar Table 6 を改変］

2）　副次評価項目

①　24 時間の症状スコア

a）　症状ごとの DSS の平均値のベースラインからの変化量

ルパタジン 10 mg 群における各症状の DSS のベースラインからの変化について、鼻汁、くしゃみ、鼻内そう痒感及び眼のかゆみは、プラセボ群と比較し有意なスコアの低下を示した（それぞれ p = 0.026、p = 0.005、p = 0.049 及び p = 0.002）。一方、ルパタジン 10 mg 群とデスロラタジン 5 mg 群との間で変化量に違いはなかった。

b）　Day 7、Day 14 及び Day 21 時点の、TSS のベースラインからの変化量

Day 7、Day 14 及び Day 21 時点の、ルパタジン 10 mg 群の TSS のベースラインからのスコアはプラセボ群と比較し低下したが、有意差はなかった（それぞれ p = 0.091、p = 0.055 及び p = 0.077）。また、ルパタジン 10 mg 群とデスロラタジン 5 mg 群との間で変化量に違いはなかった。

c）　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 群における総鼻症状スコアのベースラインからのスコアの低下は、プラセボ群及びデスロラタジン 5 mg 群と比較し、有意差はなかった（それぞれ p = 0.065 及び p = 0.508）。

d）　鼻以外の症状の合計スコアのベースラインからの変化量

ルパタジン 10 mg 群における鼻以外の症状の合計スコアのベースラインからのスコアの低下は、プラセボ群と比較し有意であったが（p = 0.024）、デスロラタジン 5 mg 群との比較ではスコアの低下に有意差はなかった（p = 0.569）。

e）　TSSmean

ルパタジン 10 mg 群の TSSmean のベースラインからのスコアの低下は、Day 2 から Day 6、Day 10、Day 12 から Day 15、Day 20、Day 21、Day 24 及び Day 25 において、プラセボ群と比較し大きかったが、デスロラタジン 5 mg 群との比較ではいずれの評価日も変化量に違いはなかった。

f） 効果発現日

ルパタジン 10 mg 群の TSS のベースラインからの変化量について、初めてプラセボ群に対して有意差が認められたのは投与 5 日目の TSS であった。

g） DSSmax

ルパタジン 10 mg 群の DSSmax は、プラセボ群と比較し鼻汁（p = 0.031）及び眼のかゆみ（p = 0.023）が有意に低かったが、デスロラタジン 5 mg 群との比較ではくしゃみ（p＜0.001）、鼻内そう痒感（p = 0.025）、眼のかゆみ（p = 0.012）及び眼の赤み（p = 0.035）は有意に高かった。

h） TSSmax

ルパタジン 10 mg 群の TSSmax は、プラセボ群と比較し有意に低かったが（p = 0.040）、デスロラタジン 5 mg 群との比較では有意に高かった（p = 0.033）。

i） Pdmax0

無症状日数の割合について、投与群間で違いはなかった。

② 評価時点の症状スコア

a） TSS のベースラインからの変化量

ルパタジン 10 mg 群における TSS のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較し有意に低下したが（p = 0.014）、デスロラタジン 5 mg 群との比較では有意差はなかった（p = 0.858）。

b） 毎投与前時点の TSS のベースラインからの変化量

ルパタジン 10 mg 群における毎投与前時点の TSS のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較し有意に低下したが（p = 0.013）、デスロラタジン 5 mg 群との比較では有意差はなかった（p = 0.994）。

c） 症状ごとの DSS の平均値のベースラインからの変化量

ルパタジン 10 mg 群における各症状の DSS のベースラインからの変化について、鼻汁、くしゃみ、鼻内そう痒感及び眼のかゆみは、プラセボ群と比較し有意なスコアの低下を示した（それぞれ p = 0.002、p = 0.003、p = 0.008 及び p = 0.006）。一方、ルパタジン 10 mg 群とデスロラタジン 5 mg 群との間で変化量に有意差はなかった。

d） Day 7、Day 14 及び Day 21 時点の、TSS のベースラインからの変化量

Day 14 及び Day 21 時点の、ルパタジン 10 mg 群の TSS のベースラインからのスコアはプラセボ群と比較し有意に低下した（それぞれ p = 0.021 及び p = 0.029）。また、ルパタジン 10 mg 群とデスロラタジン 5 mg 群との間で変化量に有意差はなかった。

e） 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 群における総鼻症状スコアのベースラインからのスコアの低下は、プラセボ群と比較し有意であったが（p = 0.012）、デスロラタジン 5 mg 群との比較では有意差はなかった（p = 0.889）。

f） 鼻以外の症状の合計スコアのベースラインからの変化量

ルパタジン 10 mg 群における鼻以外の症状の合計スコアのベースラインからのスコアの低下は、プラセボ群と比較し有意であったが（p = 0.033）、デスロラタジン 5 mg 群との比較では有意差はなかった（p = 0.834）。

g） TSSmean

ルパタジン 10 mg 群の TSSmean のベースラインからのスコアは、Day 2、5、8、13、14、17、20、21、24、25 及び 26 において、プラセボ群と比較し低下したが、デスロラタジン 5 mg 群との比較ではいずれの評価日も変化量に違いはなかった。

h） 効果発現日

ルパタジン 10 mg 群の TSS のベースラインからの変化量について、初めてプラセボ群に対して有意差が認められたのは投与 4 日目の TSS であった。

i） DSSmax

ルパタジン 10 mg 群の DSSmax は、プラセボ群と比較し眼のかゆみ（p = 0.007）及び流涙（p = 0.026）が有意に低かったが、デスロラタジン 5 mg 群との比較ではくしゃみ（p = 0.010）及び眼のかゆみ（p = 0.030）は有意に高かった。

j） TSSmax

ルパタジン 10 mg 群の TSSmax は、プラセボ群と比較し有意に低かったが（p = 0.039）、デスロラタジン 5 mg 群との比較では有意差はなかった（p = 0.106）。

k） Pdmax0

無症状日数の割合について、投与群間で違いはなかった。

③ 1 日あたりの外気に曝された時間

1 日あたりの外気に曝された時間について、投与群間で違いはなかった。

④ TCSS

ルパタジン 10 mg 群の TCSS は、最終 Visit ではプラセボ群と比較し有意に低かったが（p = 0.026）、デスロラタジン 5 mg 群との比較ではいずれの Visit も有意差はなかった。

⑤ 医師及び患者による SAR の全般症状の重症度評価

ルパタジン 10 mg 群の SAR の全般症状の重症度評価は、最終 Visit ではプラセボ群と比較し有意に低かったが（p = 0.032）、デスロラタジン 5 mg 群との比較ではいずれの Visit も有意差はなかった。

⑥ 医師及び患者の全般的印象

ルパタジン 10 mg 群の医師の全般的印象は、最終 Visit ではプラセボ群と比較し有意に高かったが（p = 0.038）、デスロラタジン 5 mg 群との比較では Visit2 及び最終 Visit のいずれも有意差はなかった。

また、患者の全般的印象では、ルパタジン 10 mg 群の最終 Visit のスコアはプラセボ群と比較し有意に高かったが（p = 0.018）、デスロラタジン 5 mg 群との比較では Visit2 及び最終 Visit のいずれも有意差はなかった。

⑦ アレルギー症状による睡眠障害及び日常生活への妨げの程度

アレルギー症状による睡眠障害の程度について、投与群間で違いはなかった。

ルパタジン 10 mg 群の日常生活への妨げの程度は、最終 Visit ではプラセボ群と比較し有意に低かったが（p = 0.027）、デスロラタジン 5 mg 群との比較では Visit2 及び最終 Visit のいずれも有意差はなかった。

⑧ レスキュー薬を使用した割合

レスキュー薬を使用した被験者はいなかった。

(5) 安全性の結果

1) 有害事象

本治験での有害事象の発現率はプラセボ群、ルパタジン 10 mg 群及びデスロラタジン 5 mg 群で、それぞれ 36.1、39.5 及び 37.3%であり、このうち治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の発現率は、それぞれ 9.8、13.4 及び 16.1%であった。

最も発現頻度の高かった有害事象は頭痛及び傾眠であった。プラセボ群、ルパタジン 10 mg 群及びデスロラタジン 5 mg 群での頭痛の発現率は、それぞれ 9.8、13.4 及び 13.6%であり、傾眠の発現率はそれぞれ 0.0、10.9 及び 6.8%であった。

治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は頭痛及び傾眠であった。プラセボ群、ルパタジン 10 mg 群及びデスロラタジン 5 mg 群での頭痛の発現率は、それぞれ 0.8、1.7 及び 4.2%であり、傾眠の発現率はそれぞれ 0.0、8.4 及び 5.9%であった。

詳細を表 2.7.6.31-5 及び表 2.7.6.31-6 に示す。

表 2.7.6.31-5　有害事象の PT 別発現例数（安全性解析対象集団：いずれかの投与群での発現率が 2%以上の事象）

	プラセボ n = 122	ルパタジン 10 mg n = 119	デスロラタジン 5 mg n = 118
腹痛	3　(2.5%)	1　(0.8%)	1　(0.8%)
上腹部痛	3　(2.5%)	0　(0.0%)	1　(0.8%)
下痢	3　(2.5%)	1　(0.8%)	3　(2.5%)
悪心	2　(1.6%)	4　(3.4%)	2　(1.7%)
疲労	5　(4.1%)	5　(4.2%)	1　(0.8%)
胃腸炎	0　(0.0%)	0　(0.0%)	3　(2.5%)
鼻咽頭炎	3　(2.5%)	0　(0.0%)	0　(0.0%)
血中 CPK	1　(0.8%)	3　(2.5%)	2　(1.7%)
頭痛	12　(9.8%)	16　(13.4%)	16　(13.6%)
傾眠	0　(0.0%)	13　(10.9%)	8　(6.8%)
鼻出血	3　(2.5%)	0　(0.0%)	1　(0.8%)
咽頭痛	3　(2.5%)	3　(2.5%)	1　(0.8%)

［5.3.5.1.4ar Table 32 を改変］

表 2.7.6.31-6　因果関係ありと判断された有害事象の PT 別発現例数（安全性解析対象集団：いずれかの投与群での発現率が 2%以上の事象）

	プラセボ n = 122	ルパタジン 10 mg n = 119	デスロラタジン 5 mg n = 118
下痢	0　(0.0%)	1　(0.8%)	3　(2.5%)
頭痛	1　(0.8%)	2　(1.7%)	5　(4.2%)
傾眠	0　(0.0%)	10　(8.4%)	7　(5.9%)

［5.3.5.1.4ar Table 33 を改変］

2)　重篤な有害事象

本治験期間中に死亡は認められなかった。

重篤な有害事象の発現がプラセボ群で 1 件認められた。

治験薬投与終了 12 時間後に昆虫咬傷（ハチ）による眼瞼浮腫を発現し、症状は 3 日間持続したものの後遺症なく回復した。本事象は治験責任医師等により中等度と判断されたが、治験薬との因果関係はなしと判断された。

3)　臨床検査

最終 Visit の臨床検査に関し、プラセボ群、ルパタジン 10 mg 群及びデスロラタジン 5 mg 群のそれぞれ 3、6 及び 5 例の被験者で異常所見を認めた。このうち有害事象と判断された異常所見はそれぞれ 3、5 及び 4 例であった。

4)　身体所見

スクリーニング時及び最終 Visit において、臨床上問題となる異常所見は認められなかった。

5） 心電図

ベースラインからの QTcB 及び／又は QTcF の延長が認められた被験者の割合は、ルパタジン 10 mg 群及びプラセボ群との間で違いは認められなかった。60 msec を超える QTcB 及び／又は QTcF の変動はプラセボ群で 2 件認められたが、ルパタジン 10 mg 群及びデスロラタジン 5 mg 群では認められなかった。

（6） 全般的結論

本治験では、治験薬投与 4 週間の 24 時間の TSS のベースラインからの変化量を主要評価項目とし、SAR に対する症状改善について検討した。24 時間の TSS のベースラインからの変化量について、ルパタジン 10 mg 群のベースラインからの改善率は 46%、デスロラタジン 5 mg 群及びプラセボ群ではそれぞれ 49 及び 37%であった。ルパタジン 10 mg 群は、プラセボ群との比較では有意差が認められ、この結果は感度分析を目的として実施した PP 解析対象集団での結果とも同様であった。

24 時間並びに評価時点の鼻汁、くしゃみ、鼻内そう痒感及び眼のかゆみの症状スコアは、ルパタジン 10 mg 及びデスロラタジン 5 mg 投与により改善した。

これらの結果より、1 日 1 回のルパタジン 10 mg の投与は、鼻炎症状を改善させることが示唆された。

また、医師及び患者による SAR の全般症状の重症度評価及び全般的印象において、ルパタジン 10 mg 群はプラセボ群より有意な改善が認められ、デスロラタジン 5 mg 群と同様の効果を示した。

アレルギー症状による睡眠障害の程度について投与群間で違いはなく、日常生活への妨げの程度はルパタジン 10 mg 群及びデスロラタジン 5 mg 群で低下を示した。

安全性については、重篤な有害事象がプラセボ群で 1 件認められたものの、治験薬との因果関係は否定されており、いずれの投与群も良好な安全性プロファイルを示した。因果関係ありと判断された有害事象のうち、発現頻度の高かった事象は頭痛、傾眠であったが、他の第二世代抗ヒスタミン薬でも報告されている事象であり、本剤に特有の問題は認められなかった。

以上から、ルパタジン 10 mg は、良好な安全性プロファイルを有し、季節性アレルギーの鼻症状及び鼻以外の症状に対する効果が示された。

2.7.6.32 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、資料番号 5.3.5.1.5ar、参考資料）

（1） 試験方法

試験課題名	季節性アレルギー性鼻炎患者にルパタジン 10 mg を投与したときの有効性及び安全性を検討する、多施設共同、二重盲検、エバスチン 10 mg 及びプラセボ対照、並行群間比較試験
試験番号	UR/FC[redacted]/III-01
目的	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。
試験デザイン	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
患者数	計画時：240 例 無作為化：250 例 解析時：243 例 安全性解析：243 例 有効性 ITT 解析：243 例 有効性 PP 解析：190 例
対象患者	選択基準 · 12～65 歳の患者 · 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。 · 急性期の総鼻症状スコアが 5 点以上の患者 · 患者本人又は保護者から文書による同意が得られた患者 · 妊娠可能な年齢の女性の場合、組入れ時の妊娠検査が陰性であり、適切な避妊法を、治験期間を通して使用できる患者 除外基準 · 花粉以外のアレルゲン（ダニ等）による過敏性鼻炎又は非 AR（血管運動性鼻炎、感染性鼻炎、薬剤誘発性鼻炎）を合併している患者

対象患者	· エバスチン、治験薬と構造的に類似した化合物［ピペラジン系セチリジン（ヒドロキシジン)、又はピペリジン系抗ヒスタミン薬（ロラタジン)］又は治験薬の添加物に過敏症の既往歴を有する患者 · 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 · 3 箇月以内に急性の気管支喘息発作を発現した者又は気管支喘息のために薬剤が投与された患者 · 治験期間中に免疫療法を受ける必要のあった患者 · 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した患者。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薬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（1%未満の濃度のヒドロコルチゾンの局所投与を除く） - 免疫抑制剤 - 他の治験薬 · 臨床検査値［血液学的検査及び血液生化学検査：血糖、電解質、肝機能（ALT 及び AST)、総ビリルビン、総タンパク、尿酸、腎機能（BUN、クレアチニン)、総コレステロール及びトリグリセリド］が基準値の範囲を超える患者。ただし、軽微な逸脱については、治験責任医師等が臨床的に重大でないと判断した場合は組入れ可能とした。 · 非協力的な者又は社会的・家族環境により治験計画の遵守が困難な患者 · 治験責任医師等により、治療効果に影響する可能性のある重度の疾患を有すると判断された患者

治験薬及び投与方法	ルパタジン（以下、特段の記載のない限り、ルパタジン遊離塩基を示す） 剤型：10 mg 錠（フマル酸塩として 12.8 mg）（ゼラチンカプセル充填） 投与経路：経口投与 投与方法：ルパタジン 10 mg を 1 日 1 回投与 ロット番号：L06 エバスチン（Ebastel®） 剤型：10 mg 錠（ゼラチンカプセル充填） 投与経路：経口投与 投与方法：エバスチン 10 mg を 1 日 1 回投与 ロット番号：L07 プラセボ（ラクトース） 剤型：錠剤（ゼラチンカプセル充填） 投与経路：経口投与 投与方法：1 日 1 回投与 ロット番号：L04
試験方法	試験計画を表 2.7.6.32-1 に示す。 被験薬： ルパタジン 10 mg を含有するカプセル充填錠を 1 日 1 回朝に 14 日間経口投与した。 対照薬： エバスチン 10 mg を含有するカプセル充填錠を 1 日 1 回朝に 14 日間経口投与した。 それぞれの実薬と外見上同一のプラセボカプセル充填錠を 1 日 1 回朝に 14 日間経口投与した。
投与期間	2 週間
評価項目及び評価方法	＜有効性評価項目＞ 治療開始時、各被験者に患者日誌を配布し、毎日の症状を記録することとした。 被験者は朝（投与前）と夜（就寝前）、以下の症状の重症度を患者日誌に記録することとした。 · 鼻症状：鼻汁、くしゃみ、鼻内そう痒感、鼻閉 · 鼻以外の症状：眼のかゆみ、流涙、咽頭そう痒感

評価項目及び評価方法	被験者は、以下の基準に従って各症状スコアを評価した。 0＝症状がなく、正常の状態 1＝不快のない、一時的な軽い症状 2＝軽度で、頻回かつ不快な症状 3＝重度かつ持続的な症状で、睡眠や仕事の障害となる症状 治験責任医師等は来院ごとに患者日誌を評価し、服薬遵守状況を確認し、被験者の質問に対応した。 有効性の主要評価項目は、患者日誌に記録された毎日の各鼻炎症状の重症度とし、主観的な評価を実施した。以下のパラメーターに基づき、全ての評価日のデータを用いて、DTSSmean を算出した。 · DSS：治験薬投与後 24 時間以内に発現した症状に対する 2 つのスコアの平均値（例：Day 1 の鼻閉 DSS は、Day 1 の夕方のスコアと Day 2 の朝のスコアの平均値） · DTSS：7 種類の各症状の DSS の平均値 · DTSSmean：各評価日の DTSS 値の平均値 副次評価項目として、以下のパラメーターを算出した。 · 治験責任医師等による臨床評価 以下のパラメーターを算出し、治験責任医師等が評価した Visit 2 及び 3 の症状スコアを初回来院時のスコアと比較して評価した。 CSS：治験責任医師等が評価した来院ごとの 7 種類の臨床症状スコア CSSmean：来院ごとの 7 種類の臨床症状スコアの平均値 · 被験者の主観的な症状評価 DSSmean：全評価日について、各被験者の症状ごとに算出した各 DSS の平均値 DSSmax：治験期間中の被験者ごとの各症状スコアの最高値 DTSSmax：治験期間中の被験者ごとの合計症状スコアの最高値

評価項目及び評価方法	·　医師の全般的印象 治験責任医師等が初回来院時と比較したVisit 2及び3における全般的な改善状況を以下の評価基準に基づき評価した。 0＝悪化又は重症度の上昇 1＝重症度の変化なし 2＝重症度の改善 3＝顕著な改善又は症状の消失 ·　患者の全般的印象 被験者が初回来院時と比較したVisit 2及び3における全般的な改善状況を以下の評価基準に基づき評価した。 0＝悪化又は重症度の上昇 1＝重症度の変化なし 2＝重症度の改善 3＝顕著な改善又は症状の消失 ·　追加の副次評価項目 ルパタジンの臨床開発データを標準化し、今後の系統的レビューを容易にするため、以下の副次評価項目を追加で算出することとした。 DSSS：各評価日の最も重症度の高い症状スコア Pdmax0：治験期間中にDSSS=0（症状なし）となった日数の割合 Pdmax1：治験期間中にDSSSが0又は1（軽度の症状のみ）となった日数の割合 ＜安全性評価項目＞ 安全性評価項目は、臨床検査値及び臨床症状（有害事象）とした。 ·　臨床検査 血液学的検査及び血液生化学検査をVisit 1及び3に実施した。組入れ前1箇月以内に実施した臨床検査結果は使用可能とした。 治験開始前の臨床検査は、除外基準に抵触した被験者を除外し、最終来院時（Visit 3）の検査結果と比較するためのベースライン値として使用するために実施した。 以下の検査項目について検査を実施した。 血液生化学検査： 総タンパク、アルブミン、総ビリルビン、ALT、AST、γ-GTP、グルコース、Na、K、重炭酸塩、BUN、クレアチニン

評価項目及び評価方法	血液学的検査： 赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、平均赤血球容積、白血球数、白血球分画、血小板数 妊娠可能な年齢の女性のみ： 尿妊娠検査 治験責任医師等は Clearblue®（尿中 HCG 妊娠検査薬）を用いて妊娠検査を実施した。 · 臨床症状による安全性評価 臨床症状による安全性評価は Visit 2 及び 3 に実施した。有害事象は、被験者の自発報告及び自由回答式の質問（最近不快な症状はありませんでしたか、等）で入手したものを記録した。 有害事象の定義 : 治験参加中の被験者に起こるあらゆる好ましくない、若しくは意図しない徴候、症状又は疾病のことであり、当該治験薬との因果関係の有無は問わないこととした。 治験開始前に有していた病態の悪化は新しい有害事象として漏れのないように評価を実施し、CRF に記録することとした。 重篤な有害事象の定義 : 有害事象のうち、以下のいずれかに該当するものとした。 - 死に至るもの - 生命を脅かすもの - 永続的又は重大な障害、機能不全に陥るもの - 入院又は入院期間の延長が必要となるもの - 先天異常及び腫瘍性疾患を来すもの - 薬物中毒に至るもの 未知の有害事象の定義 : 治験薬概要書に有害事象名、重症度又は頻度について記載されていない有害事象。 有害事象は全て、有害事象名、重症度、持続期間及び転帰を CRF に記録することとした。 重篤かつ未知の有害事象の定義、重症度、重篤度及び転帰の評価基準、取扱いについては、治験実施計画書及び CRF に定めた。 因果関係は治験責任医師等が判定した。

解析方法	症例数の設計： 主要評価項目（治験期間中の毎日のスコアの平均値：0～3）のスコアの群間差として、0.3 点を検出するために必要な症例数を算出した。 過去に実施した、SAR 患者にルパタジンを投与した用量設定試験（試験番号 RD 477/21212）に基づいて、主要評価項目の平均値の標準偏差を 0.62、α を 0.05、β を 0.2 と仮定するとき、期待する群間差を検出するには、各群 67 例が必要であった。脱落率を 20%と仮定した場合、各群 80 例が必要となり、最終的に必要な全症例数は 240 例となった。 解析方法： 各症状の評価項目（DSS、DTSS、DTSSmean、DSSmean、DSSmax、CSS 及び CSSmean）について、ANCOVA を用いて群間差、施設間差及び投与群と施設の交互作用を検出した。 データの分布及び特性について制約が必要ない場合は、Wilcoxon の符号付順位和検定を用いることとした。 有害事象の発現率、全般的印象及び効果不十分による中止については、施設ごとに層別した Mantel-Haenszel カイ二乗検定を用いて投与群ごとに比較することとした。データ数が少ない場合は、Fisher の直接確率検定を用いることとした。 解析には SPSS ver. 7.5 を使用した。 有意水準は α＜0.05 とした。多重比較を行う場合、有意水準は Bonferroni 法で補正することとした。 PP 解析による有効性の解析には、治験実施計画書に規定された期間の治験を完了した被験者、並びに有害事象又は効果不十分により脱落した被験者を含めることとした。 ITT 解析による安全性及び有効性の解析には、プラセボを含む治験薬が 1 回でも投与された被験者を含めることとした。
試験実施施設	21 施設（スペイン）
試験実施期間	最初の患者の組入れ日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の患者の完了日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

表 2.7.6.32-1 試験計画

	VISIT 1	VISIT 2	VISIT 3
Symptom evaluation	X	X	X
Patient information and informed consent	X		
Prick test	X		
Laboratory and pregnancy tests	X		X
Inclusion and exclusion criteria	X		
Drug supply	X	X	
Counting drug from the previous week		X	X
Collection of drug form the previous week		X	X
Delivery of the self-assessment diary	X		
Revision of completion of self-assessment diary		X	X
Collection of self-assessment diary			X
Adverse events		X	X
Overall efficacy assessment		X	X

［5.3.5.1.5ar Table 1 を引用］

(2) 解析データセット

1) 被験者の内訳

解析対象集団の概要を図 2.7.6.32-1 及び表 2.7.6.32-2 に示す。

本治験では 250 例の被験者が治験開始前の検査及び評価を実施し、無作為化された。このうち、7 例が全解析から除外された（6 例は治験薬未投与例、1 例は治験責任医師等が CRF 及び患者日誌を紛失したため、データベースの入力がされなかった被験者）。安全性解析及び有効性 ITT 解析には、治験薬が 1 回でも投与され、CRF 又は患者日誌が回収された被験者 243 例が含まれた。PP 解析から除外された被験者 53 例のうち、11 例は来院日の許容範囲からの逸脱（Visit 2 及び／又は 3）、28 例は服薬不遵守、21 例は併用禁止薬の使用、16 例は有害事象又は効果不十分以外の理由による治験中止のあった被験者であった（重複あり）。有効性 PP 解析には 190 例が含まれた。

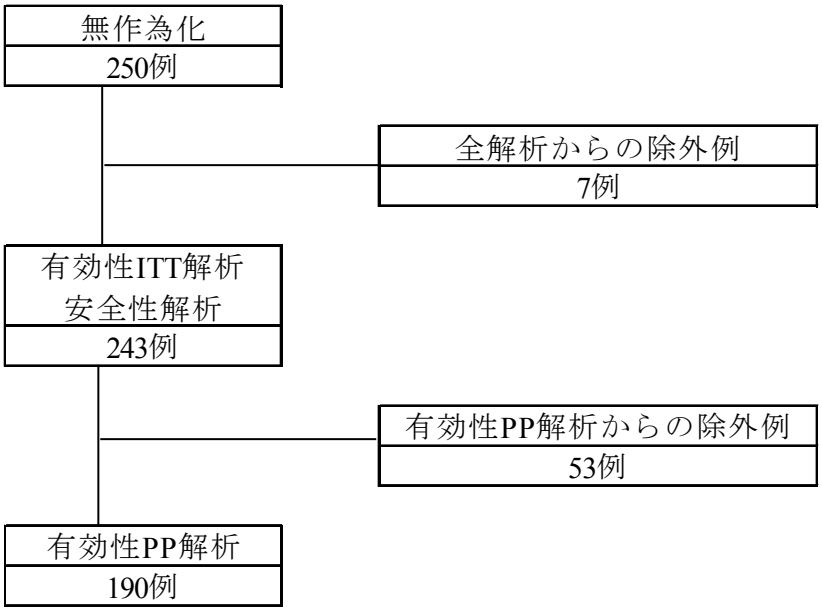


図 2.7.6.32-1　解析対象集団の概要

［5.3.5.1.5ar Fig. 1 を改変］

表 2.7.6.32-2　解析対象集団の概要

	ルパタジン	エバスチン	プラセボ	全体
無作為化	82	85	83	250
全解析からの除外	3	2	2	7
有効性 ITT 解析	79	83	81	243
安全性解析	79	83	81	243
有効性 PP 解析からの除外例	15	17	21	53
有効性 PP 解析	64	66	60	190

［5.3.5.1.5ar Table 2 を改変］

2)　治験中止例及び中止理由

治験を中止した被験者 29 例のうち、有害事象又は効果不十分以外の理由で治験を中止した被験者は 20 例であり、PP 解析から除外された。残り 9 例のうち、効果不十分により中止した被験者は 3 例、有害事象により中止した被験者は 6 例であった。治験中止の理由の内訳を表 2.7.6.32-3 に示す。

表 2.7.6.32-3　治験中止例の内訳

	ルパタジン	エバスチン	プラセボ
有害事象又は効果不十分以外の理由で治験を中止	7	7	6
被験者の希望	5	5	5
Visit 1 採血時のめまい	1	0	0
患者日誌の不備	1	0	0
併用禁止薬の服用	2	0	1
治験実施計画書からの逸脱	1	1	1
治験薬投与の記録がない	1	0	0
除外基準に抵触	0	1	0
無作為化後に除外基準に抵触していることが判明	0	0	1
転居	0	0	1
有害事象又は効果不十分で治験を中止	4	2	3
効果不十分	1	0	2
有害事象	3	2	1

[5.3.5.1.5ar Table 4、Table 5、Table 6、Table 7 を改変]

（3）　人口統計学的特性

治験薬を投与された全被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.32-4 に要約した（安全性解析対象集団及び有効性 ITT 解析対象集団）。

表 2.7.6.32-4　人口統計学的特性（有効性 ITT 解析対象集団）

	ルパタジン n = 79	エバスチン n = 83	プラセボ n = 81	全体 n = 243	有意差
性別 男性 女性	 28　(35.4%) 51　(64.6%)	 37　(44.6%) 46　(55.4%)	 35　(43.2%) 46　(56.8%)	 100　(41.2%) 143　(58.8%)	n.s.
人種 白人 白人以外 不明（記載なし）	 78　(98.7%) 0 1　(1.3%)	 82　(98.2%) 1　(1.2%) 0	 81　(100%) 0 0	 241　(99.2%) 1 0.4%) 1　(0.4%)	n.s.
年齢（歳） 平均値（±標準偏差） 範囲（最小値 - 最大値）	 32.5　(10.5) 17 - 59	 33.08 (10.05) 18 - 60	 33.5　(9.7) 18 - 58	 33.04 (10.05) 17 - 60	n.s.
体重（Kg） 平均値（±標準偏差） 範囲（最小値 - 最大値）	 67.05　(12.4) 40 - 97	 67.3　(11.9) 50 - 100	 66.04 (13.1) 43 - 105	 66.8　(12.4) 40 - 105	n.s.
身長 平均値（±標準偏差） 範囲（最小値 - 最大値）	 166.3　(10.3) 148 - 190	 165.9　(9.2) 148 - 185.2	 164.8 (10.8) 120 - 185	 165.7　(10.1) 120 - 190	n.s.

n.s.：有意差なし

[5.3.5.1.5ar Table 20 を改変]

有効性 ITT 解析対象集団について、人口統計学的特性は投与群間で有意差はなかった。

有効性 PP 解析対象集団に含まれた人口統計学的データは、ITT 解析対象集団と大きな違いは認められず、全ての項目において、投与群間で有意差はなかった。

アレルギー状態については、ITT 又は PP 解析対象集団の全例で皮膚プリックテストの結果が陽性であった。治験前評価時の総鼻症状スコアについては、ITT 又は PP 解析対象集団の全例で 5 以上であった。

（4） 有効性の結果

1） 主要評価項目：DTSS

各評価日の投与群ごとの DTSS 推移を図 2.7.6.32-2 に示す。

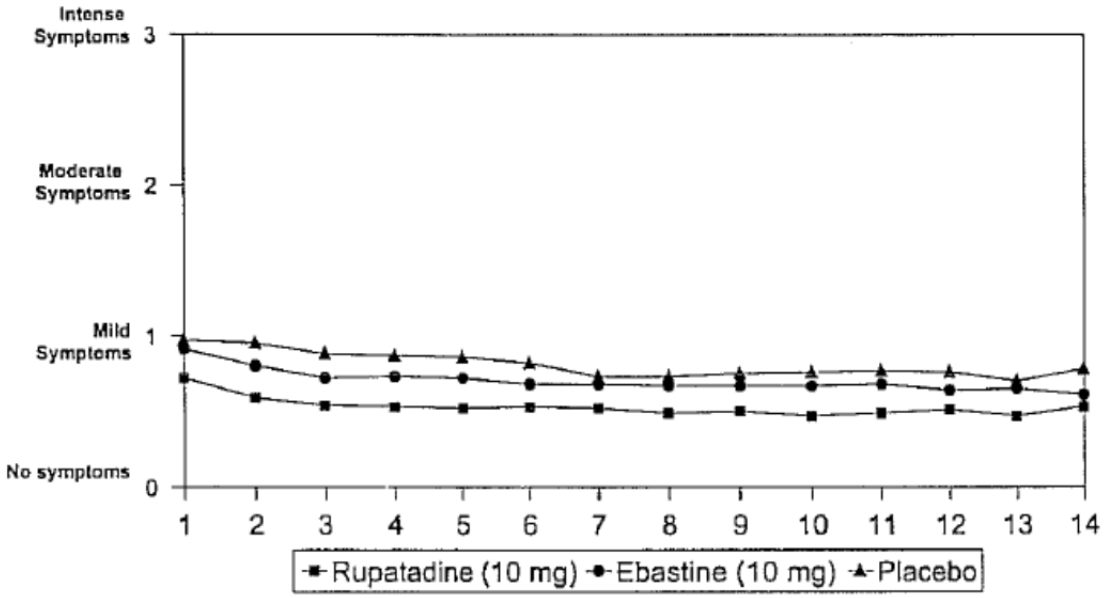


図 2.7.6.32-2　各評価日の投与群ごとの DTSS（ITT）

[5.3.5.1.5ar Fig. 2 を引用]

治験期間を通して、DTSS は全ての投与群で徐々に減少した。Day 1 では有意差はなかったものの、ルパタジン群の Day 2、3、4、5、6 及び 7 では、プラセボ群と比較して有意に減少した。エバスチン群の DTSS はいずれもルパタジン群とプラセボ群の中間であり（ルパタジン群より高く、プラセボ群より低い）、ルパタジン群とエバスチン群との間で有意差は認められなかった。。

また、Day 3（p = 0.003）及び Day 7（p = 0.039）を除き、エバスチン群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

図 2.7.6.32-2 に対応するスコア（各評価日の投与群ごとの DTSSmean）を表 2.7.6.32-5 に示す。

表 2.7.6.32-5　各評価日の DTSSmean（標準偏差）

	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7
ルパタジン	0.72 (0.47)	0.59 (0.44)	0.54 (0.40)	0.53 (0.44)	0.52 (0.41)	0.53 (0.42)	0.52 (0.40)
エバスチン	0.91 (0.57)	0.80 (0.56)	0.72 (0.49)	0.73 (0.57)	0.72 (0.62)	0.68 (0.56)	0.68 (0.54)
プラセボ	0.97 (0.55)	0.95 (0.61)	0.88 (0.55)	0.87 (0.58)	0.86 (0.53)	0.82 (0.53)	0.73 (0.48)

	Day 8	Day 9	Day 10	Day 11	Day 12	Day 13	Day 14
ルパタジン	0.49 (0.37)	0.50 (0.39)	0.47 (0.37)	0.49 (0.39)	0.51 (0.44)	0.47 (0.44)	0.53 (0.53)
エバスチン	0.67 (0.56)	0.67 (0.56)	0.67 (0.58)	0.68 (0.60)	0.64 (0.57)	0.65 (0.57)	0.61 (0.56)
プラセボ	0.73 (0.55)	0.75 (0.57)	0.76 (0.62)	0.77 (0.62)	0.76 (0.58)	0.70 (0.54)	0.78 (0.73)

［5.3.5.1.5ar Table 21 を改変］

投与群ごとの平均 DTSSmean を表 2.7.6.32-6 に示す。

表 2.7.6.32-6　治験期間中の DTSSmean の要約

	平均 DTSSmean（標準偏差）
ルパタジン	0.56　(0.38)
エバスチン	0.72　(0.50)
プラセボ	0.83　(0.48)

［5.3.5.1.5ar Table 22 を改変］

平均 DTSSmean について、ANCOVA（調整した線形モデル。以下、同じ）を用いて群間比較した。治験責任医師等が Visit 1 で CRF に記録したベースライン時の TSS の平均値を共変量として用いた。多重比較を行う場合、有意水準は Bonferroni 法で補正した。

平均 DTSSmean は、ルパタジン群とプラセボ群との間でのみ有意差が認められた（p = 0.005）。

最初の投与期間（7 日間の追跡期間）の平均 DTSSmean を表 2.7.6.32-7 の表に要約した。

表 2.7.6.32-7　7 日間の DTSSm の要約

	DTSSmean（標準偏差）
ルパタジン	0.58　(0.39)
エバスチン	0.76　(0.49)
プラセボ	0.88　(0.48)

［5.3.5.1.5ar Table 23 を改変］

最初の投与期間の平均 DTSSmean について、ANCOVA を用いて群間比較した。治験責任医師等が Visit 1 で CRF に記録したベースライン時の TSS の平均値を共変量として用いた。多重比較を行う場合、有意水準は Bonferroni 法で補正した。

治験期間全体と結果に差は認められなかった。ルパタジン群とプラセボ群との間にのみ有意差が認められた（p = 0.001）。

ルパタジン群とエバスチン群との間及びエバスチン群とプラセボ群との間に有意差はなかった。

2)　副次評価項目：DSSmean

平均 DSSmean を表 2.7.6.32-8 に示す。治験期間中の各症状の平均 DSSmean について、ANCOVA を用いて群間比較した。

表 2.7.6.32-8　平均 DSSmean：治験期間中の各症状の DSSmean の要約（標準偏差）

	鼻汁	くしゃみ	鼻内そう痒感	鼻閉	眼のかゆみ	流涙	咽頭そう痒感
ルパタジン	0.84 (0.67)	0.59 (0.49)	0.58 (0.50)	0.96 (0.82)	0.32 (0.47)	0.21 (0.41)	0.37 (0.48)
エバスチン	0.96 (0.65)	0.72 (0.56)	0.79 (0.68)	1.14 (0.85)	0.53 (0.63)	0.32 (0.45)	0.51 (0.65)
プラセボ	1.27 (0.65)	0.95 (0.65)	0.92 (0.69)	1.16 (0.77)	0.59 (0.61)	0.37 (0.45)	0.51 (0.66)

［5.3.5.1.5ar Table 31 を改変］

①　鼻汁

鼻汁平均 DSSmean では、ルパタジン群とプラセボ群及びエバスチン群とプラセボ群との間で有意差が認められた（それぞれ $p = 0.000$ 及び $p = 0.005$）。ルパタジン群とエバスチン群との間に有意差はなかった。

②　くしゃみ

くしゃみ平均 DSSmean では、ルパタジン群とプラセボ群との間で有意差が認められた（$p = 0.002$）。ルパタジン群とエバスチン群との間、及びエバスチン群とプラセボ群との間に有意差はなかった。

③　鼻内そう痒感

鼻内そう痒感平均 DSSmean では、ルパタジン群とプラセボ群との間で有意差が認められた（$p = 0.02$）。ルパタジン群とエバスチン群との間、及びエバスチン群とプラセボ群との間に有意差はなかった。

④　鼻閉、眼のかゆみ

3 群間に有意差はなかった。

⑤　流涙

流涙平均 DSSmean では、ルパタジン群とプラセボ群との間で有意差が認められた（$p = 0.007$）。ルパタジン群とエバスチン群との間、及びエバスチン群とプラセボ群との間に有意差はなかった。

⑥　咽頭そう痒感

咽頭そう痒感平均 DSSmean では、3 群間に有意差はなかった。

3） 他の副次評価項目：DSSmax

投与群ごとの平均 DSSmax を表 2.7.6.32-9 に示す。治験期間中の平均 DSSmax について、ANCOVA を用いて群間比較した。

表 2.7.6.32-9　投与群ごとの平均 DSSmax

	平均 DSSmax（標準偏差）
ルパタジン	2.17　(0.72)
エバスチン	2.20　(0.74)
プラセボ	2.44　(0.70)

[5.3.5.1.5ar Table 32 を改変]

ルパタジン群の DSSmax は、プラセボ群及びエバスチン群よりも低かった。エバスチン群の DSSmax は、ルパタジン群とプラセボ群の中間であった（ルパタジン群より高かったが、プラセボ群より低かった）。ルパタジン群とエバスチン群又はプラセボ群との間に有意差はなかった。

投与群ごとの平均 DTSSmax を表 2.7.6.32-10 に示す。

表 2.7.6.32-10　投与群ごとの DTSSmax

	平均 DTSSmax（標準偏差）
ルパタジン	1.04　(0.55)
エバスチン	1.20　(0.66)
プラセボ	1.45　(0.67)

[5.3.5.1.5ar Table 33 を改変]

平均 DTSSmax では、ルパタジン群とプラセボ群、及びエバスチン群とプラセボ群との間に有意差が認められた（それぞれ $p = 0.001$ 及び $p = 0.003$）。ルパタジン群とエバスチン群との間に有意差はなかった。

4） 各症状スコアの最高値の要約

治験期間中の各症状の平均 DSSmax を表 2.7.6.32-11 に示す。

表 2.7.6.32-11　治験期間中の各症状の平均 DSSmax（標準偏差）

	鼻汁	くしゃみ	鼻内そう痒感	鼻閉	眼のかゆみ	流涙	咽頭そう痒感
ルパタジン	1.61 (0.85)	1.31 (0.69)	1.30 (0.84)	1.71 (1.05)	0.81 (0.73)	0.62 (0.76)	0.94 (0.85)
エバスチン	1.70 (0.85)	1.45 (0.70)	1.46 (0.83)	1.85 (0.94)	1.16 (0.97)	0.83 (0.84)	1.14 (1.00)
プラセボ	2.15 (0.81)	1.80 (0.83)	1.67 (0.92)	1.99 (0.88)	1.32 (0.99)	0.99 (0.93)	1.12 (1.05)

[5.3.5.1.5ar Table 34 を改変]

各症状の平均 DSSmax について、ANCOVA を用いて群間比較した。治験責任医師等が Visit 1 で CRF に記録したベースライン時の各症状スコアの平均値を共変量として用いた。多重比較を行う場合、有意水準は Bonferroni 法で補正した。以下に結果を示す。

- ルパタジン群の平均 DSSmax は、鼻汁（p = 0.000）、くしゃみ（p = 0.000）、眼のかゆみ（p = 0.01）及び流涙（p = 0.01）について、プラセボ群と比較して有意に減少した。
- エバスチン群の平均 DSSmax は、鼻汁（p = 0.001）及びくしゃみ（p = 0.004）について、プラセボ群と比較して有意に減少した。
- 他の症状の平均 DSSmax については、両実薬群とプラセボ群との間に有意差はなかった。
- 同様に、ルパタジン群及びエバスチン群との間では、いずれの 7 症状についても有意差はなかった。

5） 追加の副次評価項目

- Pdmax0

各投与群の Pdmax0 を表 2.7.6.32-12 に示す。

表 2.7.6.32-12 被験者に症状がなかった日数の平均割合（Pdmax0）

	mean Pdmax0（標準偏差）
ルパタジン	7.78 （15.76）
エバスチン	7.81 （20.09）
プラセボ	5.59 （15.47）

［5.3.5.1.5ar Table 35 を改変］

各症状の Pdmax0 について、ANCOVA を用いて群間比較した。治験責任医師等が Visit 1 で CRF に記録したベースライン時の TSS の平均値を共変量として用いた。多重比較を行う場合、有意水準は Bonferroni 法で補正した。ルパタジン群とエバスチン群又はプラセボ群との間に有意差はなかった。エバスチン群とプラセボ群との間にのみ有意差が認められた（p = 0.028）。

- Pdmax1

各投与群の Pdmax1 を表 2.7.6.32-13 に示す。

表 2.7.6.32-13 被験者の DSSS が軽度未満（0 又は 1）であった日数の平均割合

	mean Pdmax1 （標準偏差）
ルパタジン	51.42 （35.97）
エバスチン	44.03 （37.99）
プラセボ	37.63 （33.94）

［5.3.5.1.5ar Table 36 を改変］

各症状の Pdmax1 について、ANCOVA を用いて群間比較した。治験責任医師等が Visit 1 で CRF に記録したベースライン時の TSS の平均値を共変量として用いた。多重比較を行う場合、有意水準は Bonferroni 法で補正した。いずれの投与群間にも、有意差はなかった。

6）　有効性に関する全般的印象

被験者及び治験責任医師等は、治験実施期間の 2 時点（Visit 2 及び 3）の有効性に関する全般的印象を記録した。

治験前半（Visit 2）の患者の全般的印象を表 2.7.6.32-14 に要約した。

表 2.7.6.32-14　治験期間前半（治験開始前～Visit 2）の患者の全般的印象

	悪化	変化なし	改善	顕著な改善又は症状の消失
ルパタジン	1 1.4%	18 24.3%	41 55.4%	14 18.9%
エバスチン	2 2.7%	12 16.4%	42 57.5%	17 23.3%
プラセボ	5 6.5%	31 40.3%	34 44.2%	7 9.1%
p 値 （カイ二乗検定）	全体 ルパタジン vs エバスチン ルパタジン vs プラセボ エバスチン vs プラセボ			0.006 n.s. 0.028 0.002

n.s.：有意差なし

［5.3.5.1.5ar Table 37 を改変］

プラセボ群では 53%の被験者に治験開始前からの「改善」若しくは「顕著な改善又は症状の消失」が認められた。エバスチン群では 81%、ルパタジン群では 74%の被験者に「改善」若しくは「顕著な改善又は症状の消失」が認められた。

患者の全般的印象は、ルパタジン群とプラセボ群及びエバスチン群とプラセボ群との間に有意差が認められた（それぞれ p = 0.028 及び p = 0.002）。ルパタジン群とエバスチン群との間に有意差はなかった。

治験期間全体（Visit 3）の患者の全般的印象を表 2.7.6.32-15 に示す。

表 2.7.6.32-15　治験期間（治験開始前～Visit 3）の患者の全般的印象の要約

	悪化	変化なし	改善	顕著な改善又は症状の消失
ルパタジン	6 9.2%	11 16.9%	31 47.7%	17 26.2%
エバスチン	6 9.0%	17 25.4%	27 40.3%	17 25.4%
プラセボ	6 9.5%	20 31.7%	27 42.9%	10 15.9%
p 値 （カイ二乗検定）	全体 ルパタジン vs エバスチン ルパタジン vs プラセボ エバスチン vs プラセボ			n.s. n.s. n.s. n.s.

n.s.：有意差なし

［5.3.5.1.5ar Table 38 を改変］

プラセボ群では 59%の被験者に治験開始前からの「改善」若しくは「顕著な改善又は症状の消失」が認められた。エバスチン群では 66%、ルパタジン群では 74%の被験者に「改善」若しくは「顕著な改善又は症状の消失」が認められた。治験前半とは異なり、3 群間に有意差はなかった。

治験期間前半（Visit 2）の医師の全般的印象を表 2.7.6.32-16 に要約した。

表 2.7.6.32-16　治験期間前半の医師の全般的印象の要約

	悪化	変化なし	改善	顕著な改善又は症状の消失
ルパタジン	1 1.3%	18 24.0%	38 50.7%	18 24.0%
エバスチン	1 1.3%	14 18.2%	47 61.0%	15 19.5%
プラセボ	4 5.1%	32 41.0%	36 46.2%	6 7.7%
p 値 （カイ二乗検定）	全体 ルパタジン vs エバスチン ルパタジン vs プラセボ エバスチン vs プラセボ			0.003 n.s. 0.007 0.001

n.s.：有意差なし

［5.3.5.1.5ar Table 39 を改変］

プラセボ群では 54%の被験者に治験開始前からの「改善」若しくは「顕著な改善又は症状の消失」が認められた。エバスチン群では 81%、ルパタジン群では 75%の被験者に「改善」若しくは「顕著な改善又は症状の消失」が認められた。

医師の全般的印象は、ルパタジン群とプラセボ群及びエバスチン群とプラセボ群との間に有意差が認められた（$p = 0.007$ 及び $p = 0.001$）。ルパタジン群とエバスチン群との間に有意差はなかった。

治験全体（Visit 3）の医師の全般的印象を表 2.7.6.32-17 に示す。

表 2.7.6.32-17　治験期間（治験開始前～Visit 3）の医師の全般的印象の要約

	悪化	変化なし	改善	顕著な改善又は症状の消失
ルパタジン	6 8.5%	11 15.5%	31 43.7%	23 32.4%
エバスチン	5 6.6%	16 21.1%	34 44.7%	21 27.6%
プラセボ	6 8.3%	22 30.6 %	31 43.1%	13 18.1%
p 値 （カイ二乗検定）	全体 ルパタジン vs エバスチン ルパタジン vs プラセボ エバスチン vs プラセボ			n.s. n.s. n.s. n.s.

n.s.：有意差なし

［5.3.5.1.5ar Table 40 を改変］

プラセボ群では 61%の被験者に治験開始前からの「改善」若しくは「顕著な改善又は症状の消失」が認められた。エバスチン群では 72%、ルパタジン群では 76%の被験者に「顕著な改善又は症状の消失」が認められた。

治験期間前半とは異なり、3 群間に有意差はなかった。

7） 効果不十分による治験の中止

効果不十分により治験を中止した被験者は 3 例であった。プラセボ群が 2 例（2%）、ルパタジン群が 1 例（1%）、エバスチン群 0 例であった。

8） 有効性の結論

ルパタジン群はプラセボ群と比較して、有効性の主要評価項目において、ルパタジン群とプラセボ群との間で有意差が認められ、14 日間の投与期間において、SAR による症状を有意に改善させた。

- ルパタジン群の症状スコアはエバスチン群より低かったものの、両群の間で有意差は認められなかった。
- 有効性の主要評価項目において、エバスチン群とプラセボ群との間で有意差はなかった。

（5） 安全性の結果

1） 有害事象の簡潔な要約

治験実施中に 111 例 254 件の有害事象が発現した。投与群ごとの有害事象発現例数を表 2.7.6.32-18 に示す。

表 2.7.6.32-18　治験期間中に報告された有害事象

合計	1 件以上の有害事象を報告した被験者数	有害事象（件数）
ルパタジン	37/79	82
エバスチン	37/83	88
プラセボ	37/81	84

［5.3.5.1.5ar Table 41 を改変］

プラセボが投与された被験者の 46%、エバスチン 10 mg では 45%、ルパタジン 10 mg では 47%の被験者に有害事象が発現した。

有害事象 254 件のうち、84 件がプラセボ投与、88 件がエバスチン投与、82 件がルパタジン投与中に報告された。

因果関係別の有害事象発現例数を表 2.7.6.32-19 に示す。

全有害事象のうち、138 件（54%）は、治験責任医師等によって「おそらく関連なし」（126 例）又は「不明」（12 例）と報告され、他の 116 件は「関連あるかもしれない」、「おそらく関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された。

表 2.7.6.32-19　治験責任医師等による因果関係判定

因果関係判定分類	おそらく関連なし	関連あるかもしれない	おそらく関連あり	明らかに関連あり	不明
ルパタジン	41 50%	19 23.1%	19 23.1%	1 1.2%	2 2.4%
エバスチン	39 44.4%	32 36.4%	12 13.6%	1 1.1%	4 4.5%
プラセボ	46 54.7%	22 26.1%	7 8.3%	3 3.5%	6 7.1%

%：各投与群における有害事象件数に対する割合

［5.3.5.1.5ar Table 42 を改変］

有害事象の重症度を表 2.7.6.32-20 に示す。なお、いずれの投与群においても重篤なものはなかった。

表 2.7.6.32-20　有害事象の重症度（例数、%）

重症度分類	軽度	中等度	重度
ルパタジン	48 59%	26 31%	8 10%
エバスチン	62 70%	23 26%	3 4%
プラセボ	64 76%	19 22%	1 1%

%：各投与群における有害事象件数に対する割合

［5.3.5.1.5ar Table 43 を改変］

2） 有害事象の表示

有害事象（PT）（WHO ART）の一覧を表 2.7.6.32-21 に示す。

表 2.7.6.32-21 有害事象一覧（WHO ART 分類に基づいた件数）（1/2）

	ルパタジン n = 79	エバスチン n = 83	プラセボ n = 81	合計 n = 243
未分類 [a]	1	0	1	2
腹痛	6	1	8	15
不安	4	0	2	6
食欲亢進	1	1	0	2
無力症	8	5	5	18
喘息	0	0	2	2
背部痛	0	9	4	13
気管支痙攣	1	0	1	2
胸痛	4	1	1	6
悪寒	1	0	0	1
結膜炎	0	0	1	1
咳嗽	1	3	3	7
嚥下障害	0	1	0	1
下痢	2	0	1	3
不快感	3	0	0	3
浮動性めまい	8	5	3	16
月経困難症	0	1	1	2
呼吸困難	1	2	2	5
耳痛	2	0	1	3
鼻出血	1	2	0	3
発熱	0	0	1	1
放屁	1	0	1	2
胃炎	0	0	1	1
胃腸炎	0	0	1	1
胃腸障害	0	1	0	1
頭痛	28	32	36	96
インフルエンザ様症候群	0	2	1	3
不眠症	0	0	1	1
下肢痛	0	4	0	4
下気道感染	1	0	0	1
口内乾燥	1	4	1	6
筋肉痛	1	1	5	7

a：被験者番号 1, 22（ルパタジン群）：歯科充填剤の欠損、被験者番号 18、02（プラセボ群）：出血斑

表 2.7.6.32-21　有害事象一覧（WHO ART 分類に基づいた件数）（2/2）

	ルパタジン n = 79	エバスチン n = 83	プラセボ n = 81	合計 n = 243
悪心	3	0	3	6
中耳炎	1	0	0	1
錯感覚	1	0	0	1
咽頭炎	4	6	3	13
そう痒症	1	1	5	7
胸やけ	0	1	0	1
発疹	0	0	3	3
鼻炎	4	6	1	11
傾眠	24	14	12	50
喀痰増加	0	2	0	2
口内炎	0	0	1	1
頻脈	1	1	0	2
思考異常	0	0	2	2
振戦	0	0	1	1
嘔吐	1	0	0	1

［5.3.5.1.5ar Table 45 を改変］

3）　有害事象の分析

投与群ごとの有害事象発現率を分析した。

有害事象発現率について、投与群間で有意差はなかった。

最も発現頻度の高かった有害事象は頭痛（74 例、解析対象集団の 30%）及び傾眠（39 例、解析対象集団の 16%）であった。

表 2.7.6.32-22　最も発現頻度の高かった有害事象発現率（発現被験者数／各投与群での被験者数）

	頭痛	傾眠
ルパタジン	25/79 31.6%	19/79 24.1%
エバスチン	21/83 25.3%	11/83 13.3%
プラセボ	28/81 34.6%	9/81 11.1%
p 値	n.s	n.s

［5.3.5.1.5ar Table 46 を改変］

各投与群の頭痛及び傾眠の発現率について、Fisher の直接確率検定を用いて解析した結果、投与群間に有意差はなかった。

4）　死亡、その他の重篤な有害事象

本治験期間中に死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

5)　有害事象による治験の中止

有害事象により治験を中止した被験者は 6 例であった（表 2.7.6.32-23 参照）。被験者の内訳は、ルパタジン群では「傾眠、無力症、浮動性めまい及び悪心」、「鼻乾燥、胸部圧迫感及び頭痛」、「頭痛」による治験中止が各 1 例であった。エバスチン群では、「傾眠、無力症、頭痛及び心窩部痛」、「傾眠」による治験中止が各 1 例であった。プラセボ群では「傾眠、浮動性めまい、口内乾燥及び悪心」による治験中止が 1 例であった。

表 2.7.6.32-23　有害事象による中止

投与群	被験者数
ルパタジン	3
エバスチン	2
プラセボ	1

［5.3.5.1.5ar Table 47 を改変］

6)　臨床検査値の評価

Visit 1 及び 3 に実施した安全性解析（血液学的検査及び血液生化学検査）では、いずれの検査項目においても臨床的に重要な異常は認められなかった。

7)　安全性の結論

プラセボが投与された被験者の 46%に有害事象が報告され、エバスチン 10 mg が投与された被験者では 45%、ルパタジン 10 mg が投与された被験者では 47%に有害事象が報告された。

ルパタジン及びエバスチンを 1 日 1 回 14 日間投与したときの忍容性は全体的に良好であった。有害事象発現率について、プラセボ群とエバスチン群及びルパタジン群との間に有意差は認められなかった。同様に、いずれの投与群においても、安全性の臨床検査値に臨床的に重要な傾向は認められなかった。

(6)　考察と全般的結論

1)　有効性の結果

①　有効性の主要評価項目

本治験での有効性の主要評価項目は DTSSmean とし、治験期間中に被験者が記録した DSS を入手することとした。

ルパタジン群の DTSSmean はプラセボ群よりも 33%低く、有意差が認められた（p = 0.005）。

ルパタジン群の DTSSmean はエバスチン群より 22%低かったものの、有意差はなかった。

同様に、エバスチン群の平均 DTSSmean はプラセボ群より低かったものの、有意差はなかった。

これらの結果から、ルパタジン 10 mg の 14 日間投与において、プラセボ投与に対する優越性が認められ、SAR による症状を軽減させることが示された。有意差はなかったものの、ルパタジン群のスコアの平均値はエバスチン群と比較して一貫して低く、ルパタジンの有効性を示すものと考えられた。

② 有効性の副次評価項目

各症状スコアを解析した結果、各症状によって低下の幅は異なるものの、ルパタジン群のDSSmeanが最も低かった。ルパタジン投与により、7症状の重症度はプラセボ投与よりも大きく軽減し、3症状（鼻閉、眼のかゆみ及び咽頭そう痒感）を除く全ての症状で有意差が認められた。

エバスチン群のDSSmeanは、DSSmeanがプラセボ群と同じであった1症状（咽頭そう痒感）を除いて、ルパタジン群とプラセボ群の中間であった。エバスチン群とプラセボ群では、1症状（鼻汁）のみで有意差が認められた（$p = 0.005$）。

ルパタジン群とエバスチン群の平均DSSmeanでは、いずれも有意差はなかった。

各症状のうち、群間差が最も大きかった症状は鼻汁であった。鼻汁DSSmeanは、ルパタジン群とエバスチン群との間で有意差はなかった。

患者及び医師の全般的印象について、治験終了時はルパタジン群及びエバスチン群とプラセボ群との間に有意差はなかったものの、1週目では両群共にプラセボ群と比較して有意であった。この結果は、全ての投与群で2週にわたる進行性の症状が軽減したことにより、治験後半での有効性に関する全般的印象に統計学的な有意差が認められなかったと考えられた。治験期間を通じて、症状はプラセボ群及び実薬群で一貫して改善したため、症状はいずれの投与群においても自然に改善した可能性があった。

2） 安全性の結果

本治験では、243例を安全性解析とした。プラセボを1回以上投与された被験者は81例であったのに対し、エバスチンを1回以上投与された被験者は83例、ルパタジンを1回以上投与された被験者は79例であった。

有害事象発現率について、投与群間で有意差はなかった。

最も発現頻度の高かった有害事象は頭痛（解析対象集団の30%）及び傾眠（解析対象集団の16%）であった。頭痛及び傾眠の有害事象発現率について、投与群間で有意差はなかった。

重篤な有害事象は治験期間中に発現しなかった。

血液学的検査及び血液生化学検査項目について、いずれの投与群においても臨床的に意義のある傾向は認められなかった。

これらの結果により、ルパタジン及びエバスチンの忍容性は全般的に良好であったことが示された。有害事象の多くは軽度であり、治験の中止はほとんどなかった。最も多い副作用は頭痛であった。

3） 全般的結論

- 本試験の結果から、ルパタジン10 mgの14日間投与において、プラセボ投与に対する優越性が認められ、SARによる症状を軽減させることが示された。一方、有効性の主要評価項目では、エバスチン群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった。
- 有効性の副次評価項目の多くで、ルパタジン投与のほうがエバスチン投与よりも良好な結果を示す傾向が見られたものの、ルパタジン10 mg投与及びエバスチン10 mg投与との間に有意差は認められなかった。

- 両実薬群の忍容性は全般的に良好であった。有害事象発現率について、投与群間（両実薬群及びプラセボ群）で有意差は認められなかった。
- SAR 症状の管理における新しい選択肢として、ルパタジンの安全性及び有効性が示された。

2.7.6.33 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、資料番号 5.3.5.1.6ar、参考資料）

（1） 試験方法

試験課題名	季節性アレルギー性鼻炎患者にルパタジン 20 mg、ルパタジン 10 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
目的	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。
試験デザイン	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間
患者数	計画時：369 例（1 群あたり 123 例） 無作為化：373 例 解析時：362 例 安全性解析対象：362 例 有効性 ITT 解析：362 例 有効性 PP 解析：274 例
対象患者	選択基準 · 12～65 歳の患者 · 組入れ日の 2 年以上前から SAR（花粉症）を有する者。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。 · 急性期の総鼻症状スコアが 5 以上の患者 · 本人又は保護者から文書による同意が得られた患者 · 妊娠可能な年齢の女性の場合、組入れ時の妊娠検査が陰性であった患者。この場合、治験期間を通して避妊法を使用させることとした。治験参加中、避妊法を使用することに同意した患者を組入れ可能とした。 除外基準 · 花粉以外のアレルゲン（ダニ等）による過敏性鼻炎又は非 AR（血管運動性鼻炎、感染性鼻炎、薬剤性鼻炎等）を有する患者

対象患者	· 治験薬、治験薬と構造的に類似した化合物、又は治験薬の添加物に過敏症の既往歴を有する患者 · 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 · 3 箇月以内に急性の気管支喘息発作を発現した者又は気管支喘息のために薬剤が投与されている患者 · 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） - 免疫抑制剤 - 他の治験薬 · 臨床検査値［血液学的検査及び血液生化学検査：血糖、電解質、肝機能（AST 及び ALT)、総ビリルビン、総タンパク、尿酸、腎機能（BUN、クレアチニン)、総コレステロール及びトリグリセリド］が基準値の範囲を超える患者。ただし、軽微な逸脱については、治験責任医師等が臨床的に重大でないと判断した場合は組入れ可能とした。 · 非協力的な者又は社会的・家族環境により治験計画の遵守が困難な患者 · 治験責任医師等により、治療効果に影響する可能性のある重度の疾患を有すると判断された患者

治験薬及び投与方法	ルパタジン（以下特段の記載のない限り、ルパタジン遊離塩基を示す） 剤型：10 mg 錠（フマル酸塩として 12.8 mg）（ゼラチンカプセル充填） 投与経路：経口投与 投与方法：ルパタジン 10 mg を 1 日 1 回投与 ロット番号：M01-17006/M01-19502 ルパタジン 剤型：20 mg 錠（フマル酸塩として 25.6 mg）（ゼラチンカプセル充填） 投与経路：経口投与 投与方法：ルパタジン 20 mg を 1 日 1 回投与 ロット番号：M0l-17011/M01-19503 セチリジン（Zyrtec®） 剤型：10 mg 錠（ゼラチンカプセル充填） 投与経路：経口投与 投与方法：セチリジン 10 mg を 1 日 1 回投与 ロット番号：M01/M02 及び N01
試験方法	試験計画を表 2.7.6.33-1 に示す。 被験薬： ルパタジン 10 又は 20 mg を含有するカプセル充填錠を 1 日 1 回朝に 14 日間経口投与した。 対照薬： セチリジン 10 mg を含有するカプセル充填錠を 1 日 1 回朝に 14 日間経口投与した。
投与期間	2 週間
評価項目及び評価方法	＜有効性評価項目＞ 治療開始時、各被験者に患者日誌を配布し、毎日の症状を記録した。 被験者は朝（投与前）と夜（就寝前）、以下の症状の重症度を患者日誌に記録した。 · 鼻症状：鼻汁、くしゃみ、鼻内そう痒感、鼻閉 · 鼻以外の症状：眼のかゆみ、流涙、咽頭そう痒感

評価項目及び評価方法	被験者は、以下の基準に従って各症状をスコア化した。 0＝症状がなく、正常の状態 1＝不快のない、一時的な軽い症状 2＝軽度で、頻回かつ不快な症状 3＝重度かつ持続的な症状で、睡眠や仕事の障害となる症状 治験責任医師等は来院ごとに患者日誌を評価し、服薬遵守状況を確認し、被験者の質問に対応した。 有効性の主要評価項目は、患者日誌に記録された毎日の各鼻炎症状の重症度とした。以下のパラメーターに基づき、全ての評価日のデータを用いて、DTSSmean を算出した。 · DSS：治験薬投与後 24 時間以内に発現した症状に対する 2 つのスコアの平均値（例：Day 1 の鼻閉 DSS は、Day 1 の夕方のスコアと Day 2 の朝のスコアの平均値） · DTSS：7 種類の各症状の DSS の平均値 · DTSSmean：各評価日の DTSS 値の平均値 副次評価項目として、以下のパラメーターを算出した。 · 治験責任医師等による臨床評価 以下のパラメーターを算出し、治験責任医師等が評価した Visit 2 及び 3 の症状スコアを初回来院時のスコアと比較して評価した。 CSS：治験責任医師等が評価した来院ごとの 7 種類の臨床症状スコア TCSSmean：治験責任医師等が評価した来院ごとの 7 種類の臨床症状スコアの平均値 · 被験者の主観的な症状評価 DSSmean：全評価日について、各被験者の症状ごとに算出した各 DSS の平均値 DSSmax：治験期間中の被験者ごとの各症状スコアの最高値 DTSSmax：治験期間中の被験者ごとの合計症状スコアの最高値

評価項目及び評価方法	·　医師の全般的印象 治験責任医師等が初回来院時と比較したVisit 2及び3における全般的な改善状況を以下の基準に基づき評価した。 0＝悪化又は重症度の上昇 1＝重症度の変化なし 2＝重症度の改善 3＝顕著な改善又は症状の消失 ·　患者の全般的印象 被験者が初回来院時と比較したVisit 2及び3における全般的な改善状況を以下の基準に基づき評価した。 0＝悪化又は重症度の上昇 1＝重症度の変化なし 2＝重症度の改善 3＝顕著な改善又は症状の消失 ルパタジンの臨床開発データを標準化し、今後の系統的レビューを容易にするため、以下の副次評価項目を追加で算出した。 ·　DSSS： 各評価日の最も重症度の高い症状スコア ·　Pdmax0： 治験期間中にDSSS＝0（症状なし）となった日数の割合 ·　Pdmax1： 治験期間中にDSSSが0又は1（軽度の症状のみ）となった日数の割合 ＜安全性評価項目＞ 安全性評価項目は、臨床検査値及び臨床症状とした。 ·　臨床検査 血液学的検査及び血液生化学検査をVisit 1及び3に実施した。組入れ前1箇月以内に実施した臨床検査結果は使用可能とした。 治験開始前の臨床検査は、除外基準に抵触する被験者を除外し、最終来院時（Visit 3）の検査結果と比較するためのベースライン値として使用するために実施した。 以下の検査項目について検査を実施した。 血液生化学検査、血液学的検査、尿妊娠検査（妊娠可能な年齢の女性のみ）

評価項目及び評価方法	·　臨床症状による安全性評価 臨床症状による安全性評価は Visit 2 及び 3 に実施した。有害事象は、被験者の自発報告及び自由回答式の質問（最近不快な症状はありませんでしたか等）で入手したものを記録した。 有害事象は全て、有害事象名、重症度、持続期間及び転帰を症例報告書に記録した。
解析方法	症例数の設計： 主要評価項目（治験期間中の毎日のスコアの平均値：0～3）のスコアの群間差として、0.25 を検出するために必要な症例数を算出した。 過去に実施した、SAR 患者にルパタジンを投与した用量設定試験（試験番号 RD 477/21212）に基づいて、主要評価項目の平均値の標準偏差を 0.62、α を 0.05、β を 0.2 と仮定するとき、期待する群間差を検出するには、各群 97 例が必要であった。脱落率を 10%と仮定した場合、各群 108 例が必要となり、必要な全症例数は 324 例となった。実際の脱落率は 20%であったため、治験実施計画書の第 2 回改訂で最終的に必要な症例数を各群 123 例、計 369 例に変更した。 解析方法： 各症状の評価項目（DSS、DTSS、DTSSmean、DSSmean、DSSmax、CSS 及び TCSSmean）について、ANCOVA を用いて群間差、施設間差及び投与群と施設の交互作用を検出した。 分布及びデータの特性が ANCOVA の仮定を満たさない場合は、Wilcoxon の符号付順位和検定を用いた。 有害事象の発現率、有効性の全般的印象及び効果不十分による中止については、施設ごとに層別した Mantel-Haenszel カイ二乗検定を用いて投与群ごとに比較した。データ数が少ない場合は、Fisher の直接確率検定を用いた。 有意水準は α＜0.05 とした。多重比較を行う場合、有意水準は Bonferroni 法で調整した。 PP 解析による有効性の解析には、治験実施計画書に規定された期間の治験を完了した被験者、並びに有害事象又は効果不十分により中止した被験者を含めた。 ITT 解析による安全性及び有効性の解析には、治験薬が 1 回でも投与された被験者を含めた。
試験実施施設数	26 施設（スペイン）

試験実施期間	最初の患者の組入れ日：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の患者の完了日：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

表 2.7.6.33-1　試験計画

	VISIT 1	VISIT 2	VISIT 3
Symptom evaluation	X	X	X
Patient information and informed consent	X		
Prick test	X		
Laboratory and pregnancy tests	X		X
Inclusion and exclusion criteria	X		
Drug supply	X	X	
Counting drug from the previous week		X	X
Collection of drug form the previous week		X	X
Delivery of the self-assessment diary	X		
Revision of completion of self-assessment diary		X	X
Collection of self-assessment diary			X
Adverse events		X	X
Overall efficacy assessment		X	X

［5.3.5.1.6ar Table 2 を引用］

（2） 解析データセット

1） 被験者の内訳

解析対象集団の概要を図 2.7.6.33-1 に示す。

373 例の被験者が治験開始前の検査を実施し、無作為化された。全集団の 67 例（18%）が治験完了前に中止に至った。このうち、11 例は一度も治験薬を投与されなかった。

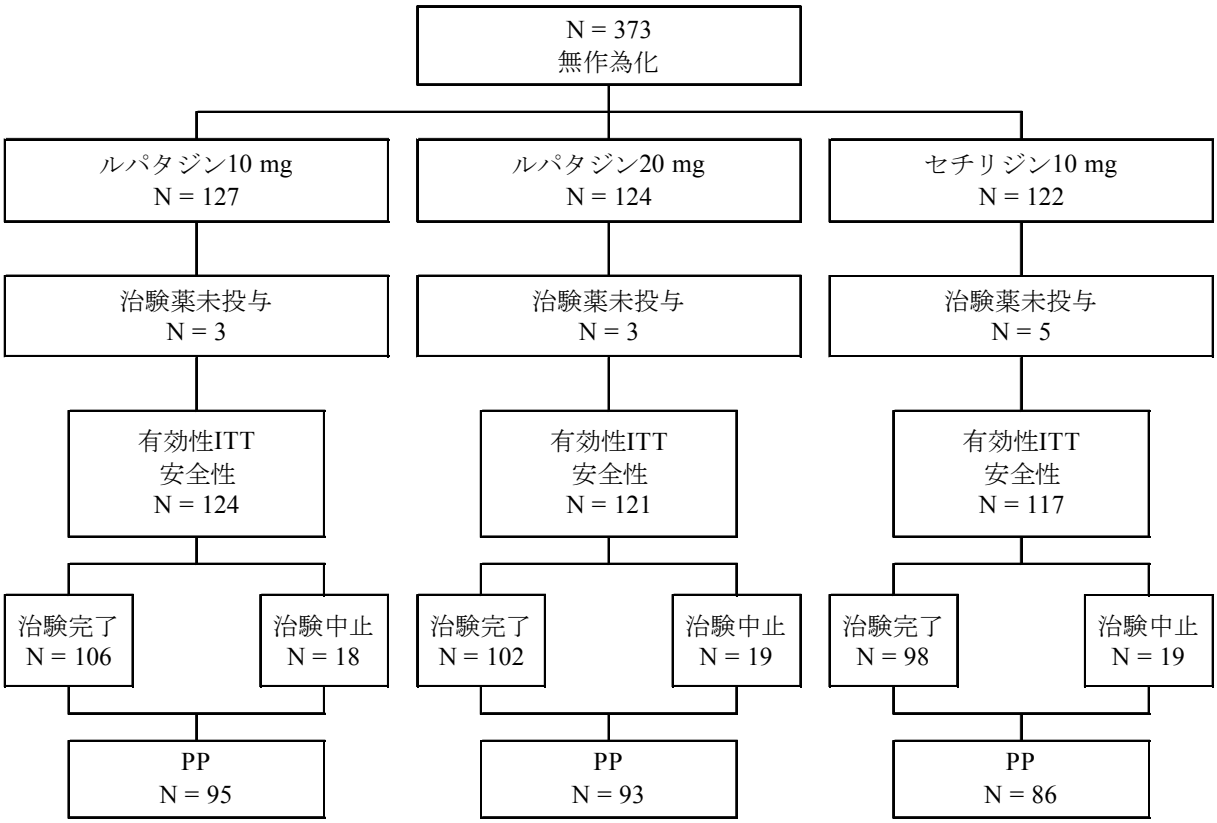


図 2.7.6.33-1　解析対象集団の概要

[5.3.5.1.6ar Fig. 1 を改変]

早期の治験中止に至った被験者の割合は、3 群間に有意差はなかった。

治験中止理由の内訳を表 2.7.6.33-2 に示す。

治験中止理由は、被験者の意思（35 例）、治験実施計画書からの逸脱（7 例）、除外基準違反（4 例）、有害事象（17 例）、併用禁止薬の使用（21 例）、妊娠（1 例）、その他（4 例）であった。

表 2.7.6.33-2　治験中止例の内訳

	ルパタジン 10 mg		ルパタジン 20 mg		セチリジン 10 mg		合計	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
無作為化症例	127	100.0	124	100.0	122	100.0	373	100.0
中止症例	21	16.5	22	17.7	24	19.7	67	18.0
被験者の意思 [a]	10	7.9	13	10.5	12	9.8	35	9.4
治験実施計画書からの逸脱	4	3.1	1	0.8	2	1.6	7	1.9
除外基準違反	1	0.8	1	0.8	2	1.6	4	1.1
有害事象	8	6.3	4	3.2	5	4.1	17	4.6
併用禁止薬の使用	6	4.7	8	6.5	7	5.7	21	5.6
妊娠	-	-	1	0.8			1	0.3
その他 [a]	-	-	2	1.6	2	1.6	4	1.1

a：治験薬非投与例も含む

[5.3.5.1.6ar Table 4 を改変]

無作為化された 373 例のうち、11 例は一度も治験薬を投与されなかったため全解析から除外され、88 例は治験実施計画書からの重大な逸脱及び／又は効果不十分以外の理由で PP 解析から除外した。

治験実施計画書からの重大な逸脱の内訳を表 2.7.6.33-3 に示す。

重大な逸脱の内訳は、選択基準違反（1 例）、除外基準違反（4 例）、服薬不遵守（56 例）、併用禁止薬の使用（26 例）、患者日誌の記入不十分（53 例）、来院日の許可範囲からの逸脱（14 例）であった。

表 2.7.6.33-3　治験実施計画書からの重大な逸脱の内訳

	ルパタジン 10 mg		ルパタジン 20 mg		セチリジン 10 mg		合計	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
無作為化症例	127	100.0	124	100.0	122	100.0	373	100.0
治験薬非投与例	3	2.4	3	2.4	5	4.1	11	2.9
ITT 解析	124	97.6	121	97.6	117	95.9	362	97.1
選択基準違反（妊娠検査を除く）	-	-	-	-	1	0.8	1	0.3
除外基準違反	2	1.6	1	1.6	1	0.8	4	1.3
服薬不遵守	22	17.3	17	13.7	17	13.9	56	15.0
併用禁止薬の使用	8	6.3	9	7.3	9	7.4	26	6.97
患者日誌の記入不十分	15	11.8	20	16.1	18	14.8	53	14.2
Visit 2 の許可範囲又は Visit 1 から Visit 3 の間に来院しない	5	3.9	4	3.2	5	4.1	14	3.8
PP 解析	95	74.8	93	75.0	86	70.5	274	73.5

[5.3.5.1.6ar Table 5 を改変]

2)　人口統計学的特性

治験薬を投与された全被験者の治験開始前の人口統計学的特性を表 2.7.6.33-4 に要約した（安全性解析対象集団及び有効性 ITT 解析対象集団）。

有効性 ITT 解析対象集団について、人口統計学的特性は投与群間で有意差はなかった。

治験前評価時の総鼻症状スコアについては、ITT 又は PP 解析対象集団の全例で 5 以上であった。

表 2.7.6.33-4　人口統計学的特性の概要（安全性及び有効性 ITT 解析対象集団）

	ルパタジン 10 mg n = 124	ルパタジン 20 mg n = 121	セチリジン 10 mg n = 117	全体 N = 362	検定
性別					n.s.
男性	58 （46.8%）	63 （52.1%）	60 （51.3%）	181 （50.0%）	
女性	66 （53.2%）	58 （47.9%）	57 （48.7%）	181 （50.0%）	
人種					n.s.
白人	121 （97.6%）	119 （98.3%）	116 （99%）	356 （98.3%）	
その他	3 （2.4%）	2 （1.7%）	1 （0.9%）	6 （1.7%）	
年齢（歳）					n.s.
平均値（±標準偏差）	31.3 （10.5）	31.3 （10.1）	30.6 （9.0）	31.1 （9.9）	
範囲（最小値 - 最大値）	16 - 65	13 - 62	14 - 56	13 - 65	
体重（kg）					n.s.
平均値（±標準偏差）	69.4 （16.1）	69.7 （14.7）	70.6 （14.4）	69.9 （15.1）	
範囲（最小値 - 最大値）	44 - 165	43 - 103	48 - 135	43 - 165	
身長					n.s.
平均値（±標準偏差）	167.7 （10.1）	169.1 （10.5）	169.7 （10.3）	168.8 （10.3）	
範囲（最小値 - 最大値）	149 - 196	144 - 190	150 - 198	144 - 198	

n.s.：有意差なし

［5.3.5.1.6ar Table 10 を改変］

（3）　有効性の結果

1）　主要評価項目

投与群ごとの平均 DTSSmean を表 2.7.6.33-5 に示す（ITT 解析対象集団）。

平均 DTSSmean について、ANCOVA（調整した線形モデル。いか、同じ）を用いて群間比較した。被験者が治験開始前に患者日誌に記録したベースライン時の TSS の平均値を共変量として用いた。多重比較を行う場合、有意水準は Bonferroni 法で補正した。

3 群間に有意差はなかった。

表 2.7.6.33-5　治験期間中の DTSSmean の要約

	平均 DTSSmean（標準偏差）
ルパタジン（10 mg）	0.7 （0.4）
ルパタジン（20 mg）	0.8 （0.5）
セチリジン（10 mg）	0.7 （0.4）

［5.3.5.1.6ar Table 11 を改変］

最初の投与期間（7 日間の追跡期間）の平均 DTSSmean を表 2.7.6.33-6 に要約した。

最初の投与期間の平均 DTSSmean について、ANCOVA を用いて群間比較した。被験者が治験開始前に患者日誌に記録したベースライン時の TSS の平均値を共変量として用いた。多重比較を行う場合、有意水準は Bonferroni 法で補正した。

治験期間全体と結果に違いは認められなかった。また、3 群間に有意差はなかった。

結論として、有効性の主要評価項目の結果は解析集団（ITT 又は PP）又は解析時期（Visit 2 又は 3）にかかわらず同様であった。

表 2.7.6.33-6　7 日間の DTSSmean の要約

	平均 DTSSmean（標準偏差）
ルパタジン（10 mg）	0.7　(0.4)
ルパタジン（20 mg）	0.8　(0.5)
セチリジン（10 mg）	0.8　(0.4)

[5.3.5.1.6ar Table 12 を改変]

2）　副次評価項目

①　DSSmean

治験期間中の各症状の平均 DSSmean について、表 2.7.6.33-7 に示す（ITT 解析対象集団）。

各症状の平均 DSSmean について、ANCOVA を用いて群間比較した。被験者が患者日誌に記録したベースライン時の各症状スコアの平均値を共変量として用いた。

3 群間に有意差はなく、平均スコアは 3 群間で同様であった。

最初の治験期間（治験開始前から Visit 2 まで）では、くしゃみスコアでルパタジン 10 mg 群とルパタジン 20 mg 群との間に有意差が認められた。

表 2.7.6.33-7　平均 DSSmean：治験期間中の各症状の DSSmean の要約（標準偏差）

	鼻汁	くしゃみ	鼻内そう痒感	鼻閉	眼のかゆみ	流涙	咽頭そう痒感
ルパタジン（10 mg）	1.0 (0.6)	0.6 (0.5)	0.8 (0.6)	1.2 (0.8)	0.6 (0.6)	0.3 (0.5)	0.5 (0.7)
ルパタジン（20 mg）	1.0 (0.7)	0.8 (0.6)	0.7 (0.7)	1.4 (0.8)	0.6 (0.7)	0.4 (0.6)	0.5 (0.7)
セチリジン（10 mg）	1.0 (0.7)	0.7 (0.5)	0.8 (0.5)	1.1 (0.8)	0.6 (0.6)	0.3 (0.5)	0.5 (0.6)

[5.3.5.1.6ar Table 13 を改変]

② DSSmax、DTSSmax

解析集団（ITT 又は PP）又は解析時期（Visit2 又は 3）にかかわらず、3 群間に有意差はなかった。

③ CSS

Visit3 においては、両解析対象集団共に 3 群間で有意差はなかった。

PP 解析対象集団における Visit2 の鼻汁のスコアで 3 群間に有意差が認められた（カイ二乗検定 p = 0.029）。対比較により、ルパタジン 10 mg 群とルパタジン 20 mg 群との間に有意差が認められた。2 群間で最も差が認められた項目は、いつも重度の症状があり、仕事・睡眠に支障があると評価された被験者の割合であった（ルパタジン 20 mg 群：9.9%、ルパタジン 10 mg 群：0%、セチリジン 10 mg 群：5.8%群）。他の 3 つの症状（症状なし、時々軽度の症状があるが気にならない、よく中等度の症状がありわずらわしい）と評価された被験者の割合は 3 群間で同様であった。

④ TCSS

解析集団（ITT 又は PP）又は解析時期（Visit2 又は 3）にかかわらず、3 群間に有意差はなかった。

⑤ Pdmax0 及び Pdmax1

解析集団（ITT 又は PP）又は治験期間にかかわらず、3 群間に有意差はなかった。

⑥ 患者及び医師の全般的印象

治験期間全体（治験開始前～Visit 3）の患者の全般的印象を表 2.7.6.33-8 に要約した。

ルパタジン 10 mg 群及びセチリジン 10 mg 群ではそれぞれ 75.0 及び 74.8%の被験者に良好若しくは顕著な改善（治験開始前からの症状の消失）が認められた。一方、ルパタジン 20 mg 群では 78.5%の被験者に良好又は顕著な改善が認められた。治験前半（Visit 2）と同様に、3 群間に有意差はなかった。

表 2.7.6.33-8　治験期間（治験開始前～Visit 3）の患者の全般的印象の要約（ITT 解析対象集団）

	投与群						合計	
	ルパタジン 10 mg		ルパタジン 20 mg		セチリジン 10 mg		例数	%
	例数	%	例数	%	例数	%		
治験開始時から悪化又は重症度の上昇	6	6.8	9	9.7	10	11.0	25	9.2
重症度の変化なし	16	18.2	11	11.8	13	14.3	40	14.7
治験開始時から重症度の改善	42	47.7	44	47.3	42	46.2	128	47.1
顕著な改善又は症状の消失	24	27.3	29	31.2	26	28.6	79	29.0
全体	88	100.0	93	100.0	91	100.0	272	100.0
欠測	36	100.0	28	100.0	26	100.0	90	100.0

カイ二乗検定　p = 0.878

[5.3.5.1.6ar Table 18 を改変]

治験全体（投与開始前～Visit 3）の医師の全般的印象を表 2.7.6.33-9 に要約した。

セチリジン 10 mg 群では 84.9%の被験者に良好若しくは顕著な改善（治験開始前からの症状の消失）が認められた。一方、ルパタジン 20 mg 群では 86.0%、ルパタジン 10 mg 群では 87.5%の被験者に良好又は顕著な改善が認められた。治験前半（Visit 2）と同様に、3 群間に有意差はなかった。

表 2.7.6.33-9　治験期間（治験開始前～Visit 3）の医師の全般的印象の要約（ITT 解析対象集団）

	投与群						合計	
	ルパタジン 10 mg		ルパタジン 20 mg		セチリジン 10 mg		例数	%
	例数	%	例数	%	例数	%		
治験開始前から悪化又は重症度の上昇	3	2.7	6	5.6	7	6.6	16	4.9
重症度の変化なし	11	9.8	9	8.4	9	8.5	29	8.9
治験開始前から重症度の改善	52	46.4	45	42.1	46	43.4	143	44.0
顕著な改善又は症状の消失	46	41.1	47	43.9	44	41.5	137	42.2
全体	112	100.0	107	100.0	106	100.0	325	100.0
欠測	12	100.0	14	100.0	11	100.0	37	100.0

カイ二乗検定 p = 0.881

［5.3.5.1.6ar Table 20 を改変］

（4）　安全性の結果

1）　有害事象の要約

いずれかの群で 3 件以上認められた有害事象（SOC 及び PT）の一覧を表 2.7.6.33-10 に示す。

治験期間中に 242 例の被験者に 868 件の有害事象が発現した。有害事象 868 件のうち、312 件がルパタジン 10 mg 群、289 件がルパタジン 20 mg 群、267 件がセチリジン 10 mg 群で報告された。

1 件以上の有害事象を報告した被験者の割合は、ルパタジン 10 mg 群で 70.2%、ルパタジン 20 mg 群で 71.1%、セチリジン 10 mg 群で 59.0%であり、3 群間に有意差はなかった。

最も発現頻度の高かった有害事象は頭痛（安全性解析対象集団の 34.0%。以下、同じ）、傾眠（32.3%）並びに疲労及び／又は無力症（14.9%）であった。これら 3 つの有害事象について、3 群間に有意差はなかった。傾眠、疲労及び／又は無力症の発現頻度が最も高かったのはルパタジン 20 mg 群であった（それぞれ、39.7%、18.2%）。一方、頭痛の発現頻度が最も高かったのはルパタジン 10 mg 群であった（40.3%）。傾眠の発現率は 2 用量のルパタジン投与群間で用量反応関係が見られ、ルパタジン 20 mg 群の方が高かった（ルパタジン 20 mg 群：39.7%、ルパタジン 10 mg 群：29.8%、セチリジン 10 mg 群：27.4%）。

表 2.7.6.33-10　いずれかの群で 3 件以上認められた有害事象（SOC 及び PT）の一覧

		投与群						合計	
		ルパタジン 10 mg n = 124		ルパタジン 20 mg n = 121		セチリジン 10 mg n = 117		N = 362	%
		例数	%	例数	%	例数	%		
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	－	－	3	2.48	－	－	3	0.83
神経系障害	浮動性めまい	1	0.81	3	2.48	2	1.71	6	1.66
	頭痛	50	40.32	34	28.10	39	33.33	123	33.98
	錯感覚	1	0.81	3	2.48	－	－	4	1.10
	傾眠	37	29.84	48	39.67	32	27.35	117	32.32
胃腸障害	下痢	2	1.61	2	1.65	4	3.42	8	2.21
	口内乾燥	4	3.23	6	4.96	8	6.84	18	4.97
	腹痛	6	4.84	6	4.96	4	3.42	16	4.42
	消化不良	7	5.65	2	1.65	3	2.56	12	3.31
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	6	4.84	7	5.79	4	3.42	17	4.70
	呼吸困難	4	3.23	3	2.48	2	1.71	9	2.49
	鼻出血	1	0.81	－	－	3	2.56	4	1.10
感染症および寄生虫症	咽頭炎	3	2.42	5	4.13	4	3.42	12	3.31
	鼻炎	2	1.61	－	－	5	4.27	7	1.93
生殖系および乳房障害	月経困難症	5	4.03	4	3.31	6	5.13	15	4.14
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	9	7.26	7	5.79	6	5.13	22	6.08
	背部痛	3	2.42	5	4.13	3	2.56	11	3.04
	疲労	13	10.48	15	12.40	4	3.42	32	8.84
	発熱	3	2.42	－	－	1	0.85	4	1.10
	倦怠感	2	1.61	2	1.65	4	3.42	8	2.21

[5.3.5.1.6ar Table 76 を改変]

2)　重症度

有害事象の重症度を表 2.7.6.33-11 に示す。

報告された有害事象の大部分（67.1%）は軽度であり、29.6%が中等度、3.4%が重度であった。

表 2.7.6.33-11　有害事象の重症度

		投与群						合計	
		ルパタジン 10 mg		ルパタジン 20 mg		セチリジン 10 mg		例数	%
		例数	%	例数	%	例数	%		
重症度	軽度	199	64.4	194	67.8	185	69.3	578	67.1
	中等度	102	33.0	76	26.6	77	28.8	255	29.6
	重度	8	2.6	16	5.6	5	1.9	29	3.4
全有害事象		309	100.0	286	100.0	267	100.0	862	－
全被験者数		87	－	85	－	69	－	241	－

[5.3.5.1.6ar Table 24 を改変]

3)　死亡、その他の重篤な有害事象

本治験期間中に死亡はなかった。

1 件の重篤な有害事象がルパタジン 20 mg 群で報告された。本被験者は Visit3 で肝機能異常（AST : 88 IU/L、ALT : 29 IU/L）が認められた。本試験組入れ時は正常であった（AST : 19 IU/L、

ALT : 18 IU/L）。治験終了から 5 日後に実施された経過観察では著しい障害が認められたが（AST : 625 IU/L、ALT : 208 IU/L）、治験終了から 20 日後に実施された経過観察にて十分に回復したことが確認された。この障害は、薬剤性の無症候性急性肝炎と診断された。

4） 有害事象による治験中止

有害事象により治験を中止した被験者は 12 例であった。内訳は、ルパタジン 10 mg 群で「疲労及び頭痛」、「呼吸困難」、「傾眠及び無力症」、「腹痛」が各 1 例であった。ルパタジン 20 mg 群では、「傾眠及び無力症」、「悪心、浮動性めまい、食欲不振、無力症及び嘔吐」が各 1 例、「傾眠」が 2 例であった。セチリジン 10 mg 群では、「傾眠及び下痢」、「傾眠」、「頭痛、傾眠、鼻出血、浮動性めまい及び月経困難症」、「頭痛」が各 1 例であった。

5） 臨床検査値の評価

Visit3 で実施した検査において、4 例の被験者で 4 件の臨床的に意義のある異常（肝酵素上昇）が認められた。内訳は 2 例がルパタジン 20 mg 群、1 例がルパタジン 10 mg 群、1 例がセチリジン 10 mg 群であった。このうち、ルパタジン 20 mg 群の 1 件（AST 上昇）は重篤な有害事象と判断された。治験期間中、他の血液学的検査又は血液生化学検査において臨床的に意義のある異常はいずれの投与群においても認められなかった。

（5） 結論

本治験の結果は 3 つの実薬群間で同様であった。有効性の主要評価項目及び大部分の副次評価項について、3 群間に有意差はなかった。

3 つの実薬の忍容性は全般的に良好であった。有害事象の発現率について、3 群間に有意差はなかった。

SAR 症状の管理における新たな選択肢として、ルパタジンの安全性及び有効性が示された。2 用量のルパタジン投与群間で有意差はなかったため、ルパタジン 10 mg 群の 1 日 1 回投与が本適応に対する選択肢の 1 つであると考えられた。

2.7.6.34 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、資料番号 5.3.5.1.7ar、参考資料）

（1） 試験方法

試験課題名	季節性アレルギー性鼻炎患者にルパタジン 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
目的	主要目的 · SAR 患者にルパタジン 10、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。
試験デザイン	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間
患者数	計画時：347 例 無作為化：339 例 解析時： 安全性解析対象集団：339 例 ITT 解析対象集団：339 例 PP 解析対象集団：255 例
対象患者	選択基準 · 12～65 歳の患者 · 組入れ日の 2 年以上前から SAR（花粉症）を有する患者 · 急性期の総鼻症状スコアが 5 以上の患者 · 本人又は保護者、両親から文書による同意が得られた患者 · 妊娠可能な年齢の女性の場合、組入れ時の妊娠検査が陰性であった患者。この場合、治験期間を通して避妊法を使用させることとした。治験参加中、避妊法を使用することに同意した患者を組入れ可能とした。 除外基準 · 花粉以外のアレルゲン（ダニ等）による過敏性鼻炎又は非 AR（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 AR 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。

対象患者	· ロラタジン、治験薬と構造的に類似した化合物［ピペラジン系化合物（セチリジン、ヒドロキシジン)、又はピペリジン系抗ヒスタミン剤（ロラタジン)］、又は治験薬の添加物に過敏症の既往を有する患者 · 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 · 3 箇月以内に急性の気管支喘息発作を発現した患者又はその予防や治療のために薬剤が投与された、又は投与されている者 · 治験期間中に減感作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 - 他の治験薬 · 非協力的な者又は社会的・家族環境により治験計画の遵守が困難な患者 · 治験責任医師等により、治療効果に影響する可能性のある重度の疾患を有すると判断された患者
治験薬及び投与方法	ルパタジン（以下特段の記載のない限り、ルパタジン遊離塩基を示す) 剤型：10 mg 錠（フマル酸塩として 12.8 mg）（カプセル充填錠） 投与経路：経口投与 投与方法：ルパタジン 10 mg を 1 日 1 回投与 ロット番号：M01/17007 及び M01/19086 ルパタジン 剤型：20 mg 錠（フマル酸塩として 25.6 mg）（カプセル充填錠） 投与経路：経口投与 投与方法：ルパタジン 20 mg を 1 日 1 回投与 ロット番号：M0l/17012 及び M01/19087

	ロラタジン 剤型：10 mg 錠（カプセル充填錠） 投与経路：経口投与 投与方法：ロラタジン 10 mg を 1 日 1 回投与 ロット番号：M0l/16991 及び M04/19077
試験方法	試験計画を表 2.7.6.34-1 に示す。 被験薬： ルパタジン 10 又は 20 mg を含有するカプセル充填錠を 1 日 1 回朝（朝食時）に 14 日間経口投与した。 対照薬： ロラタジン 10 mg を含有するカプセル充填錠を 1 日 1 回朝（朝食時）に 14 日間経口投与した。
投与期間	14 日間
評価項目及び評価方法	＜有効性評価項目＞ 治療開始時、各被験者に患者日誌を配布し、毎日の症状を記録した。 被験者は朝（投与前）と夜（就寝前）、以下の症状の重症度を患者日誌に記録した。 ・鼻症状：鼻汁、くしゃみ、鼻内そう痒感、鼻閉 ・鼻以外の症状：眼のかゆみ、流涙、咽頭そう痒感 被験者は、以下の基準に従って各症状をスコア化した。 0＝症状がなく、正常の状態 1＝不快のない、一時的な軽い症状 2＝軽度で、頻回かつ不快な症状 3＝重度かつ持続的な症状で、睡眠や仕事の障害となる症状 治験責任医師等は来院ごとに患者日誌の評価及び服薬遵守状況の確認を行い、被験者の質問に対応した。 有効性の主要評価項目は、患者日誌に記録された毎日の各鼻炎症状の重症度とした。以下のパラメーターに基づき、全ての評価日のデータを用いて、DTSSmean を算出した。 · DSS：治験薬投与後 24 時間以内に発現した症状に対する 2 つのスコアの平均値（例：Day 1 の鼻閉 DSS は、Day 1 の夜のスコアと Day 2 の朝のスコアの平均値） · DTSS：7 種類の各症状の DSS の平均値 · DTSSmean：各評価日の DTSS の平均値

	副次評価項目として、以下のパラメーターを算出した。 · 被験者の主観的な症状評価 DSSmean：全評価日について、各被験者の症状ごとに算出した各DSS の平均値 DSSmax：治験期間中の被験者ごとの各症状スコアの最高値 DTSSmax：治験期間中の被験者ごとの合計症状スコアの最高値 Pdmax0：治験期間中に DSSS が 0 となった日数の割合 Pdmax1：治験期間中に DSSS が 1 となった日数の割合 · 治験責任医師等による臨床評価 以下のパラメーターを算出し、治験責任医師等が評価した Visit 2 及び 3 の症状スコアを初回来院時のスコアと比較して評価した。 CSS：治験責任医師等が評価した来院ごとの 7 種類の臨床症状スコア TCSS：治験責任医師等が評価した来院ごとの 7 種類の臨床症状スコアの平均値 · 医師の全般的印象 治験責任医師等が初回来院時と比較した Visit 2 及び 3 における全般的な改善状況を以下の評価基準に基づき評価した。 0 = 悪化又は重症度の上昇 1 = 重症度の変化なし 2 = 重症度の改善 3 = 顕著な改善又は症状の消失 · 患者の全般的印象 被験者が初回来院時と比較した Visit 2 及び 3 における全般的な改善状況を以下の評価基準に基づき評価した。 0 = 悪化又は重症度の上昇 1 = 重症度の変化なし 2 = 重症度の改善 3 = 顕著な改善又は症状の消失 ＜安全性評価項目＞ · 有害事象 臨床検査値の評価
解析方法	症例数の設計： 主要評価項目（治験期間中の毎日のスコアの平均値：0～3）のスコアの群間差（ルパタジン 10 mg 群とロラタジン 10 mg 群）として、0.25 を検出するために必要な症例数を算出した。 過去に実施した、SAR 患者にルパタジンを投与した用量設定試

	験（試験番号 RD 477/21212）の結果に基づき、主要評価項目の平均値の標準偏差を 0.62、α を 0.05、β を 0.2 と仮定するとき、期待する群間差を検出するには、各群 97 例が必要であった。脱落率を 10%と仮定した場合、各群 108 例が必要となった（計 324 例）。 治験期間中、脱落率が 10%を超えることが判明した。実際の脱落率は 15%に達したため、新たな症例数として 347 例を算出した。 記述的解析： 全ての被験者及び定量的（有効性及び安全性）変数について、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値を算出した。定性的変数は相対度数で示した。重要な人口統計学的データ及び被験者のベースライン特性に関する投与群間の比較可能性は、カイ二乗検定を用いて評価した。全ての統計解析で両側検定を行った。主要評価項目の解析における投与群と施設の交互作用を除き（α = 0.10）、有意水準 α は 5%に設定した。症状の基本スコアは、Visit 0 での各症状の値を用いた。 有効性の解析： 主要評価項目は DTSSmean とした。主要及び副次的評価項目は ITT 及び PP 解析対象集団を対象に解析した。DTSSmean の経時的な変化を、投与群、施設及び基本スコアを含む ANCOVA を用いて投与群ごとに比較した。 安全性の解析： 治験期間中に発現した有害事象を WHO-ART を用いてコーディングし、重症度及び投与に関連のある有害事象に特に注目し、投与群ごとに要約した。要約統計量及びシフトテーブルを全ての生物学的パラメーターに対して作成した。
試験実施施設	36 施設（フランス）
試験実施期間	最初の患者の組入れ日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の患者の評価完了日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

表 2.7.6.34-1 試験計画

	VISIT 1 Day 1	VISIT 2 Day 7（± 1）	VISIT 3 Day 14（± 3）
Symptom evaluation	X	X	X
Patient information and informed consent	X		
Prick test	X		
Laboratory and pregnancy tests	X		X
Inclusion and exclusion criteria	X		
Drug supply	X	X	
Counting drug from the previous week		X	X
Collection of drug form the previous week		X	X
Delivery of the self-assessment diary	X		
Revision of completion of self-assessment diary		X	X
Collection of self-assessment diary			X
Adverse events		X	X
Overall efficacy assessment		X	X

［5.3.5.1.7ar：9.5.6 項 Table を改変］

（2） 解析対象集団

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.34-1 及び表 2.7.6.34-2 に示す。

347 例が本治験の同意文書に署名した。このうち、8 例は無作為化されず治験薬を投与されなかったため、全解析から除外した。このため、同意文書に署名し 1 回以上治験薬を投与された 339 例が ITT 解析対象集団に含まれた。PP 解析対象集団には、治験実施計画書からの重大な逸脱のあった被験者（65 例）及び有害事象又は効果不十分以外の理由により治験中止に至った被験者（19 例）を除き 255 例が含まれた。

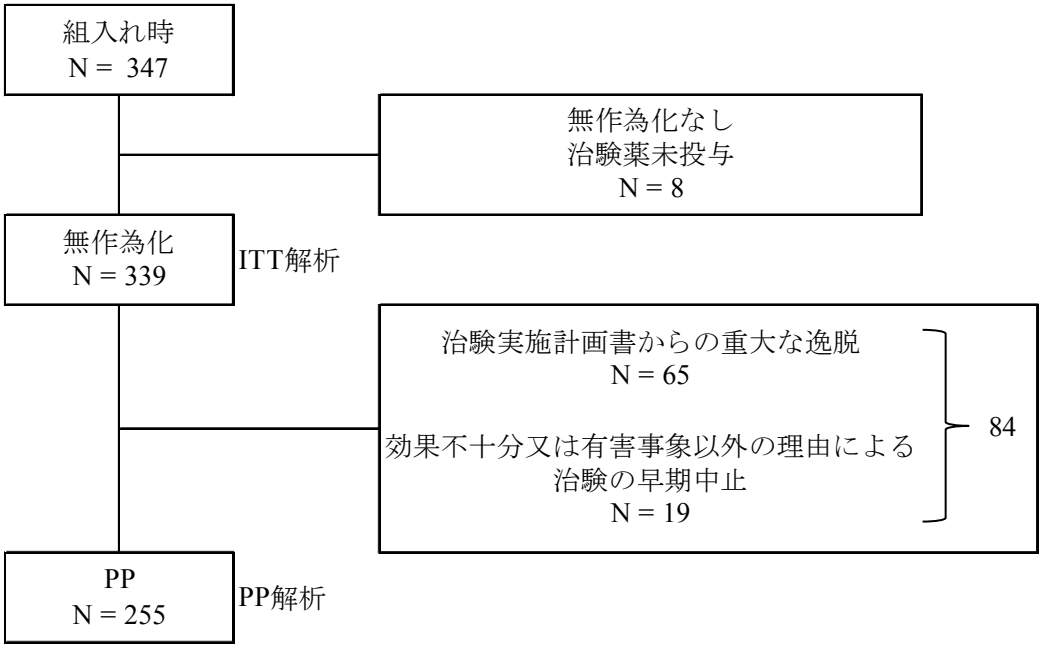


図 2.7.6.34-1　被験者の内訳

[5.3.5.1.7ar：10.1.1 項 Fig. を改変]

表 2.7.6.34-2　被験者の内訳

	ルパタジン 20 mg	ルパタジン 10 mg	ロラタジン 10 mg	全体
無作為化	N = 111	N = 112	N = 116	N = 339
安全性解析	111　(32.74%)	112　(33.04%)	116　(34.22%)	339　(100%)
有効性解析	111　(32.74%)	112　(33.04%)	116　(34.22%)	339　(100%)
>ITT 解析	111　(32.74%)	112　(33.04%)	116　(34.22%)	339　(100%)
>PP 解析	77　(22.71%)	86　(25.37%)	92　(27.14%)	255　(75.22%)

[5.3.5.1.7ar Table 1 を改変]

52 例の被験者が治験中止となった。内訳は、被験者の意思（16 例）、効果不十分（16 例）、有害事象（11 例）、併用禁止薬の使用（4 例）、治験薬の誤った投与（2 例）、除外基準抵触（1 例）、経過観察不能（1 例）、その他（1 例）であった。

治験実施計画書からの重大な逸脱の内訳を表 2.7.6.34-3 に示す。

治験実施計画書からの重大な逸脱は 65 例（19.2%）で 92 件であった。内訳は、併用禁止薬の使用（40 例）、患者日誌の記入不十分（13 例）、来院日の許可範囲からの逸脱（17 例）、除外基準抵触（1 例）、治験薬の誤った投与（2 例）、服薬不遵守（19 例）であった。

表 2.7.6.34-3　治験実施計画書からの重大な逸脱の内訳

治験実施計画書からの逸脱	ルパタジン 20 mg N = 41/111　(36%)	ルパタジン 10 mg N = 31/112　(27%)	ロラタジン 10 mg N = 20/116　(18%)
併用禁止薬の使用	16　(14.0%)	12　(10%)	12　(10%)
患者日誌の記入不十分	8　(7%)	4　(4%)	1　(1%)
来院日の許可範囲からの逸脱	8　(7%)	5　(4%)	4　(1%)
除外基準抵触	0	0	1　(1.11%)
治験薬の誤った投与	0	1　(1%)	1　(1%)
服薬不遵守	9　(8%)	9　(8%)	1　(1%)

［5.3.5.1.7ar Table 3 を改変］

2)　人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.34-4 に示す。

性別、人種、年齢、体重、身長及び BMI について、3 群間で有意差はなかった。

表 2.7.6.34-4　人口統計学的特性

項目	ルパタジン 20 mg N = 111		ルパタジン 10 mg N = 112		ロラタジン 10 mg N = 116		全体 N = 339	
	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性
性別								
男性	49（44.1%）		58（51.8%）		65（56.0%）		172（50.7%）	
女性	62（55.9%）		54（48.2%）		51（44.0%）		167（49.3%）	
人種								
白人	90（26.55%）		97（28.61%）		104（30.68%）		291（85.84%）	
その他	21（6.19%）		15（4.42%）		12（3.54%）		48（14.16%）	
年齢（歳）								
例数	49	62	58	54	65	51	172	167
平均値	32.1	33.4	33.7	32.4	31.3	32.8	32.4	32.9
標準偏差	9.3	11.1	10.7	9.3	11.2	13.1	10.5	11.2
最小値	12	15	15	13	12	17	12	13
最大値	54	63	63	55	56	65	63	65
体重（kg）								
例数	48	62	58	54	65	51	171	167
平均値	73.4	59.8	72.3	57.8	72.6	60.1	72.7	59.3
標準偏差	10.1	12	11	9.5	12.7	9.3	11.4	10.4
最小値	53	39	41.5	39	32.5	47	32.5	39
最大値	97	100	93	92	114	90	114	100
身長（cm）								
例数	48	62	58	54	65	51	171	167
平均値	175.5	162.5	174	162.7	174.1	164.4	174.5	163.1
標準偏差	7.4	6.8	7.4	5.5	7.5	7	7.4	6.5
最小値	160	149	145	150	150	150	145	149
最大値	193	176	192	175	190	178	193	178
BMI（kg/m^2）								
例数	48	62	58	54	65	51	171	167
平均値	23.8	22.7	23.8	21.8	23.8	22.3	23.8	22.3
標準偏差	2.9	4.6	3	3.6	3.3	3.3	3.1	3.39
最小値	18.5	16.9	18.3	15.6	14.4	18	14.4	15.6
最大値	30.8	40.6	31.1	35.1	31.6	34.3	31.6	40.6

［5.3.5.1.7ar Table 4、Table 6 及び Table 7 を改変］

（3）　有効性の結果

1）　主要評価項目

ITT 及び PP 解析対象集団における DTSSmean を表 2.7.6.34-5 及び表 2.7.6.34-6 にそれぞれ示す。

ITT 解析対象集団では、3 群間で有意差はなかった（p = 0.109）。PP 解析対象集団では、ルパタジン 20 mg 群（DTSSmean = 0.8）及びルパタジン 10 mg 群（DTSSmean = 0.85）はロラタジン 10 mg 群（DTSSmean = 0.92）より有意に有効であった（p = 0.028）。

表 2.7.6.34-5　DTSSmean（ITT 解析対象集団）

DTSSmean	ルパタジン 20 mg N = 111	ルパタジン 10 mg N = 112	ロラタジン 10 mg N = 116	全体 N = 339
例数	109	111	116	336
欠測	2	1	0	3
平均値	0.85	0.92	0.93	0.90
標準偏差	0.51	0.57	0.50	0.53
最小値	0.02	0.05	0.08	0.02
中央値	0.80	0.78	0.95	0.83
最大値	2.11	2.92	2.00	2.92

［5.3.5.1.7ar Table 9 を改変］

表 2.7.6.34-6　DTSSmean（PP 解析対象集団）

DTSSmean	ルパタジン 20 mg N = 77	ルパタジン 10 mg N = 86	ロラタジン 10 mg N = 92	全体 N = 255
例数	77	85	92	254
欠測	0	1	0	1
平均値	0.8	0.85	0.92	0.86
標準偏差	0.46	0.52	0.51	0.5
最小値	0.08	0.05	0.08	0.05
中央値	0.74	0.76	0.94	0.8
最大値	2.1	2.92	2	2.92

［5.3.5.1.7ar Table 16 を改変］

2）　副次評価項目

①　DTSSmean

最初の投与期間（Visit 0～1）の有効性を、この期間の DTSSmean スコアを基に評価した。

3 群間に有意差はなかった。

②　DSSmean

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の全てのスコアについて、3 群間に有意差はなかった。

③　DSSmax

ITT 解析対象集団におけるくしゃみの DSSmax を表 2.7.6.34-7 に示す。

ロラタジン 10 mg 群の DSSmax は、ルパタジン 10 及び 20 mg 群よりも高く、ロラタジン 10 mg 群とルパタジン 20 mg 群との間には有意差が認められた（p = 0.003）。

DSSmax の ITT 解析より、ルパタジン 20 mg 群はルパタジン 10 mg 群及びロラタジン 10 mg 群よりくしゃみに対して有効であることが示唆された。

表 2.7.6.34-7　くしゃみの DSSmax（ITT 解析対象集団）

くしゃみ	例数	平均値（標準偏差）	p
ルパタジン 20 mg	109	1.559　(0.69)	L10/R10 p = 0.2950
ルパタジン 10 mg	111	1.720　(0.75)	R10/R20 p = 0.0487
ロラタジン 10 mg	116	1.810　(0.74)	L10/R20 p = 0.0026

R20 = ルパタジン 20 mg 、R10 = ルパタジン 10 mg、L10 = ロラタジン 10 mg

[5.3.5.1.7ar Table 10 を改変]

鼻汁、鼻内そう痒感、鼻閉、眼のかゆみ、流涙及び咽頭そう痒感の症状については、3 群間に有意差はなかった。

④　DTSSmax

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の全てのスコアについて、3 群間に有意差はなかった。

⑤　Pdmax0

ルパタジン 20 mg 群の 88/111 例、ルパタジン 10 mg 群の 98/112 例、ロラタジン 10 mg 群の 99/116 例は DSSS が 0 となった日がなかった。

⑥　Pdmax1

ルパタジン 20 mg 群の 44/111 例、ルパタジン 10 mg 群の 43/112 例、ロラタジン 10 mg 群の 48/116 例は DSSS が 1 となった日がなかった。

⑦　患者の全般的印象

ITT 解析対象集団における 2 週目時点での患者の全般的印象を表 2.7.6.34-8 に示す。

患者の全般的印象は、3 群間に有意差はなかった。また、1 週目時点での結果も同様であった。

表 2.7.6.34-8　2 週目時点での患者の全般的印象（ITT 解析対象集団）

評価	0 = 悪化又は重症度の上昇	1 = 重症度の変化なし	2 = 重症度の改善	3 = 顕著な改善又は症状の消失
ルパタジン 20 mg	4　(30.8%)	14　(25.9%)	40　(31.8%)	29　(34.5%)
ルパタジン 10 mg	5　(38.5%)	14　(25.9%)	46　(36.5%)	31　(36.9%)
ロラタジン 10 mg	4　(30.8%)	26　(48.2%)	40　(31.8%)	24　(28.6%)
計	13	54	126	84

N = 277（欠測 = 62）

[5.3.5.1.7ar Table 11 を改変]

⑧　医師の全般的印象

ITT 解析対象集団における 2 週目時点での医師の全般的印象を表 2.7.6.34-9 に示す。

医師の全般的印象は、3 群間に有意差はなかった。また、1 週目時点での結果も同様であった。

表 2.7.6.34-9　2 週目時点での医師の全般的印象（ITT 解析対象集団）

	0＝悪化又は重症度の上昇	1＝重症度の変化なし	2＝重症度の改善	3＝顕著な改善又は症状の消失
ルパタジン 20 mg	4　(36.4%)	15　(26.3%)	38　(30.9%)	37　(38.1%)
ルパタジン 10 mg	3　(27.3%)	15　(26.3%)	47　(38.2%)	32　(33%)
ロラタジン 10 mg	4　(36.4%)	27　(47.4%)	38　(30.9%)	28　(28.9%)
計	11	57	123	97

N＝288（欠測＝51）

［5.3.5.1.7ar Table 13 を改変］

⑨　CSS

くしゃみ及び鼻内そう痒感は 3 群間に有意差が認められた［それぞれ R20/L10、p＝0.032：R20/R10、p＝0.775：R10/L10、p＝0.013 及び R20/L10、p＝0.033：R20/R10、p＝0.525：R10/L10、p＝0.008（R20＝ルパタジン 20 mg、R10＝ルパタジン 10 mg、L10＝ロラタジン 10 mg）］。CSS の ITT 解析より、くしゃみ及び鼻内そう痒感に対してルパタジン 20 mg 群とルパタジン 10 mg 群の有効性は同様であり、ルパタジン投与群は 2 用量ともロラタジン 10 mg 群より有意に有効であった。

鼻汁、鼻閉、眼のかゆみ、流涙及び咽頭そう痒感の症状については、3 群間に有意差はなかった。

⑩　TCSS

各 Visit における TCSS を表 2.7.6.34-10 に示す。

全ての投与群において、投与 1 週間及び 2 週間後に症状の軽減が見られた（全ての投与群で有効であった）。ITT 解析において、ルパタジン投与群は 2 用量とも治験期間終了時点でロラタジン 10 mg 群より低く、ルパタジン 20 mg 群はロラタジン 10 mg 群に対して有意差が認められた（p＝0.012）。

ITT 解析より、ルパタジン 20 mg 群とルパタジン 10 mg 群の TCSS は同様であり、ルパタジン投与群は 2 用量ともロラタジン 10 mg 群より TCSS は低かった。

表 2.7.6.34-10　TCSS（ITT 解析対象集団）

平均値（標準偏差）	Visit 1	Visit 2	Visit 3
ルパタジン 20 mg	1.75　(0.46)	0.78　(0.61)	0.61　(0.55)
ルパタジン 10 mg	1.62　(0.47)	0.83　(0.60)	0.67　(0.62)
ロラタジン 10 mg	1.66　(0.45)	0.95　(0.70)	0.82　(0.67)

［5.3.5.1.7ar Table 15 を改変］

(4)　安全性の結果

1)　有害事象の要約

いずれかの群で 3 件以上認められた有害事象（SOC 及び PT）の一覧を表 2.7.6.34-11 に示す。

発現率が 5%を上回った有害事象は、無力症（32 例、9.4%）、傾眠（51 例、15.0%）、咳嗽（20 例、5.9%）、頭痛（56 例、16.5%）であった。また、傾眠の発現率はルパタジン 10 mg 群及びロラタジン 10 mg 群と比較し、ルパタジン 20 mg 群で有意に高かった（それぞれ p = 0.031、p = 0.002）が、ルパタジン 10 mg 群とロラタジン 10 mg 群との間では有意差はなかった。

ルパタジン 20 mg 群の有害事象の発現率はルパタジン 10 mg 群より高く、2 用量のルパタジン投与群の有害事象の発現率はロラタジン 10 mg 群より高かった。しかしながら、1 件以上の有害事象を報告した被験者の割合は、3 群間に有意差はなかった。

表 2.7.6.34-11　いずれかの群で 3 件以上認められた有害事象（SOC 及び PT）の一覧

		ルパタジン 20 mg N = 111		ルパタジン 10 mg N = 112		ロラタジン 10 mg N = 116		合計 N = 339	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	0	0	1	0.9	4	3.4	5	1.5
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	5	4.5	4	3.6	5	4.3	14	4.1
耳および迷路障害	回転性めまい	4	3.6	2	1.8	1	0.9	7	2.1
神経系障害	抗コリン作動性症候群	2	1.8	3	2.7	1	0.9	6	1.8
	傾眠	28	25.2	14	12.5	9	7.8	51	15.0
	頭痛	26	23.4	16	14.3	14	12.1	56	16.5
胃腸障害	口内乾燥	4	3.6	2	1.8	2	1.7	8	2.4
	放屁	0	0	0	0	3	2.6	3	0.9
	悪心	3	2.7	2	1.8	1	0.9	6	1.8
	腹痛	3	2.7	3	2.7	2	1.7	8	2.4
肝胆道系障害	肝機能異常	2	1.8	1	0.9	3	2.6	6	1.8
臨床検査	AST 増加	4	3.6	2	1.8	0	0	6	1.8
代謝および栄養障害	高脂血症	1	0.9	1	0.9	5	4.3	7	2.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	6	5.4	9	8.0	5	4.3	20	5.9
	喘息	1	0.9	2	1.8	4	3.4	7	2.1
感染症および寄生虫症	咽頭炎	5	4.5	8	7.1	2	1.7	15	4.4
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	13	11.7	12	10.7	7	6.0	32	9.4
	疲労	5	4.5	5	4.5	1	0.9	11	3.2
	発熱	0	0	3	2.7	0	0	3	0.9

［5.3.5.1.7ar：16.2.7 項 Table（p 53～71）を改変］

2）　重症度

有害事象の重症度を表 2.7.6.34-12 に示す。

報告された有害事象の 50.1%は軽度、44.3%は中等度、5.6%は高度であった。

表 2.7.6.34-12　有害事象の重症度

重症度分類	ルパタジン 20 mg		ルパタジン 10 mg		ロラタジン 10 mg		合計	
	例	%	例	%	例	%	例	%
軽度	89	21.6	62	15.0	56	13.6	207	50.1
中等度	81	19.6	60	14.5	42	10.2	183	44.3
重度	5	1.2	14	3.4	4	1.0	23	5.6
合計	175	42.4	136	32.9	102	24.7	413	100.0

［5.3.5.1.7ar：16.2.7 項 Table（p 76）を改変］

3）　死亡、その他の重篤な有害事象及び重大な有害事象

本治験期間中に死亡及び重篤な有害事象はなかった。

4）　有害事象による治験中止

有害事象により治験を中止した被験者は 12 例であった。被験者の内訳は、ルパタジン 20 mg 群で 4 例、ルパタジン 10 mg 群で 6 例、ロラタジン 10 mg 群で 2 例であった。有害事象により試験中止となった被験者の割合は、3 群間に有意差はなかった。

5）　臨床検査値の評価

γ-GTP、ALT、AST、トリグリセリド及びビリルビンに関して、治験責任医師等により臨床的に意義があると評価された異常を報告した。

①　γ-GTP

8 例の被験者で臨床的に意義のある変動が報告された。内訳は、ルパタジン 20 mg 群で 2 例、ルパタジン 10 mg 群で 2 例、ロラタジン 10 mg 群で 4 例であった。

②　ALT

10 例の被験者で臨床的に意義のある変動が報告された。内訳は、ルパタジン 20 mg 群で 4 例、ルパタジン 10 mg 群で 2 例、ロラタジン 10 mg 群で 4 例であった。

③　AST

8 例の被験者で臨床的に意義のある変動が報告された。内訳は、ルパタジン 20 mg 群で 3 例、ルパタジン 10 mg 群で 2 例、ロラタジン 10 mg 群で 3 例であった。

④　トリグリセリド

13 例の被験者で臨床的に意義のある変動が報告された。内訳は、ルパタジン 20 mg 群で 2 例、ルパタジン 10 mg 群で 4 例、ロラタジン 10 mg 群で 7 例であった。

⑤　ビリルビン

ロラタジン 10 mg 群の 1 例の被験者に臨床的に意義のある変動が報告された。

（5） 結論

主要評価項目の ITT 解析において 3 群間で差はなかったが、主要評価項目の PP 解析及び副次評価項目の ITT 及び PP 解析において、ルパタジン 20 及び 10 mg はロラタジン 10 mg より有効であった。

有害事象の発現数は、ルパタジン 20 mg 群、ルパタジン 10 mg 群、ロラタジン 10 mg 群の順に多く、ルパタジン 10 mg 群とロラタジン 10 mg 群では同様であった。有害事象に関連した治験の早期中止の被験者数は 3 群間で同様であった。

ルパタジン 20 mg 群における傾眠の発現率は、ルパタジン 10 mg 群及びロラタジン 10 mg 群より有意に高かった。

以上の結果より、ルパタジン 1 日 10 mg の投与が SAR の対症療法として有用であると考えられた。

2.7.6.35 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、資料番号 5.3.5.1.8ar、参考資料）

（1） 試験方法

試験課題名	南アフリカの季節性アレルギー性鼻炎患者にルパタジン 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
目的	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。
試験デザイン	III 相、多施設共同、二重盲検、実薬対照、並行群間
患者数	計画時：324 例 無作為化：332 例 解析時： ITT 解析：331 例 PP 解析：258 例
対象患者	選択基準 · 18 歳以上の男女 · 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 · 治験前の総鼻症状スコアが 5 以上の患者 · 規定のとおりに来院できる患者 · 治験に参加可能な健康状態であると治験責任医師等に判断された患者。組入れ日又は組入れ日の 1 箇月以内に実施した 12 誘導心電図の結果が正常であり、スクリーニング来院時にその記録がある者。薬剤又は疾患の影響がない状態で、Bazett 法により補正した QTc（msec）が正常である患者（延長なし）。成人男性では 430 msec 未満、成人女性では 450 msec 未満を正常とした。補正なしの値（心拍数により変動）及び補正した値を CRF に記録した。 · 文書による同意が得られた患者。患者が未成年（12 歳以上 18 歳未満）の場合は、患者の両親又は保護者、若しくは立会人の文書による同意、並びに 1 人又は 2 人の立会人の署名

	を得ることとした。 ・ 妊娠可能な女性の場合、組入れ時の妊娠検査が陰性であり、適切な避妊法を、治験期間を通して使用できる患者 除外基準 ・ 非 AR（血管運動性鼻炎、感染性鼻炎、薬剤性鼻炎等）を有する患者 ・ プリックテストの結果が陰性である患者 ・ 治験薬（又は治験薬と構造的に類似した化合物）、治験薬の添加物に過敏症の既往歴を有する患者 ・ 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 ・ 3 箇月以内に急性の気管支喘息発作を発現した者、その予防又は治療のために 3 箇月以内に薬剤が投与された者又は投与されている患者 ・ 治験期間中に減感作療法を受ける必要のある患者 ・ 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 週間以内に経口抗ヒスタミン薬（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（1%以下の濃度のヒドロコルチゾン局所投与を除く） - 免疫抑制剤 ・ 組入れ前 1 箇月以内に治験に参加した患者 ・ 非協力的な者又は社会的・家族環境により治験計画の遵守が困難な患者 ・ 臨床検査値［血液学的検査及び血液生化学検査：血糖、電解質（Na、K、Cl）、ALT 及び AST、γ-GTP、総ビリルビン、ALP、総タンパク、尿酸、クレアチニン、総コレステロール及びトリグリセリド］が基準値の範囲を超える患者。ただし、軽微な逸脱については、治験責任医師等が臨床的に重大でないと判断した場合は組入れ可能とした。 ・ 組入れ時の 12 誘導心電図で QTc が正常の基準を超える患者 ・ 治験責任医師等により、治療効果に影響する可能性のある重

	度の疾患を有すると判断された患者 · 妊婦又は授乳婦 · 現在検査中又は治療法の変更を伴う疾患を有する患者
治験薬及び投与方法	ルパタジン（以下特段の記載のない限り、ルパタジン遊離塩基を示す） 剤型：10 mg（フマル酸塩として 12.8 mg）錠（ゼラチンカプセル充填） 投与経路：経口投与 投与方法：1 日 1 回投与 ロット番号：M02/18274 ルパタジン 剤型：20 mg（フマル酸塩として 25.6 mg）錠（ゼラチンカプセル充填） 投与経路：経口投与 投与方法：1 日 1 回投与 ロット番号：M02/18272 ロラタジン 剤型：10 mg 錠（ゼラチンカプセル充填） 投与経路：経口投与 投与方法：1 日 1 回投与 ロット番号：M03/18273
試験方法	試験計画を表 2.7.6.35-1 に示す。 適格な被験者を下記の 3 群のいずれかに無作為化し、割り付けられた薬剤を 1 日 1 回朝食前に 14 日間経口投与した。 · ルパタジン 10 mg 群 · ロラタジン 10 mg 群 · ルパタジン 20 mg 群
投与期間	2 週間
評価項目及び評価方法	＜有効性評価項目＞ 各治療の有効性は、被験者が評価した AR の症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感、流涙、咽頭そう痒感、眼のかゆみ）の頻度及び重症度の比較によって決定した。各症状に対し、0（症状なし）から 3（重度の症状）のスコアを付けた。 主要評価項目： 有効性の主要評価項目は、患者日誌に記録された毎日の各鼻炎

	症状の重症度とした。以下のパラメーターに基づき、全ての評価日のデータを用いて、DTSSmean を算出した。 · DSS：治験薬投与後 24 時間以内に発現した症状に対する 2 つのスコアの平均値（例：Day 1 の鼻閉 DSS は、Day 1 の夕方のスコアと Day 2 の朝のスコアの平均値） · DTSS：7 種類の各症状の DSS の平均値 · DTSSmean：各評価日の DTSS 値の平均値 副次評価項目： · 被験者の主観的な症状評価 DSSmean：全評価日で、各被験者の症状ごとに算出した各 DSS の平均値 DSSmax：治験期間中の被験者ごとの各症状スコアの最高値 DTSSmax：治験中の被験者ごとの合計症状スコアの最高値 · 治験責任医師等による臨床評価 治験責任医師等が評価した Visit 2 及び 3 の症状スコアを初回来院時のスコアと比較して評価した。 CSS:治験責任医師等が評価した来院ごとの 7 種類の臨床症状スコア TCSS：治験責任医師等が評価した来院ごとの 7 種類の臨床症状スコアの平均値 · 医師の全般的印象 治験責任医師等が初回来院時と比較した Visit 2 及び 3 における全般的な改善状況を以下の基準に基づき評価した。 0 = 症状の重症度の悪化 1 = 重症度の変化なし 2 = 重症度の改善 3 = 顕著な改善又は症状の消失 · 患者の全般的印象 被験者が初回来院時と比較した Visit 2 及び 3 における全般的な改善状況を以下の基準に基づき評価した。 0 = 症状の重症度の悪化 1 = 重症度の変化なし 2 = 重症度の改善 3 = 顕著な改善又は症状の消失 追加解析 · DSSS：各評価日の最も重症度の高い症状スコア

	・ Pdmax0：治験期間中に DSSS が 0 となった日数の割合 ・ Pdmax1：治験期間中に DSSS が 1 となった日数の割合 ＜安全性評価項目＞ 安全性評価項目は、各治療後の有害事象のプロファイル、心電図及び安全性に関する臨床検査パラメーターを比較することにより評価した。
解析方法	症例数の設計： 主要評価項目（治験期間中の毎日のスコアの平均値：0～3）のスコアの群間差（ルパタジン 10 mg 群とロラタジン 10 mg 群）として、0.25 を検出するために必要な症例数を算出した。 過去に実施した SAR 患者にルパタジンを投与した用量設定試験（試験番号 RD 477/21212）に基づいて、主要評価項目の平均値の標準偏差を 0.62、α を 0.05、β を 0.2 と仮定するとき、期待する群間差を検出するには、各群 97 例が必要であった。脱落率を 10%と仮定した場合、各群 108 例が必要となった。 解析方法： 全ての被験者及び定量的（有効性及び安全性）変数について、平均値、中央値、標準偏差、最大値、最小値を算出した。定性的変数は頻度（n）及び割合（%）で示した。全ての統計解析で両側検定を行った。有意水準 α は 5%に設定した。 有効性の解析： ・ 主要及び副次的評価項目は ITT 及び PP 解析対象集団を対象に解析した。 ・ 有効性の主要評価項目は、DTSSmean の群間差とした。解析には ANCOVA を用いた。 ・ 副次評価項目についても同様に解析した。データが正規分布に従わない場合は、Kruskal-Wallis 検定等のノンパラメトリック検定を用いた。適用可能な条件がない場合、有害事象のようなカテゴリー変数については、カイ二乗検定又は Fisher 検定を用いた。 ・ 治験期間中に発現した全有害事象を治験薬との因果関係別及び重症度別に投与群ごとに集計した。
試験実施施設数	25 施設（南アフリカ）
試験実施期間	最初の患者の組入れ日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の患者の完了日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

表 2.7.6.35-1 試験計画

	Study Days				
	-7 to-1	1-7	7-8	7-14	15
Visit to Investigator Centre	✓	—	✓	—	✓
Medical history	✓	—	—	—	—
Physical Exam	✓	—	—	—	✓
Demographic data	✓	—	—	—	—
ECG	✓	—	—	—	✓
Prick test	✓	—	—	—	—
Laboratory safety tests	✓	—	—	—	✓
Pregnancy test [a]	✓	—	—	—	✓
Dispense medication to the patient	✓	—	✓	—	—
Dispense diary to the patient	✓	—	—	—	—
Collect medication from the patient	—	—	✓	—	✓
Collect diary from the patient	—	—		—	✓
Dose （treatment duration）	—	✓	✓	✓	—
Record symptoms in diary card （by patient）	—	✓	✓	✓	—
Record adverse events m diary card （by patient）	—	✓	✓	✓	—
Record overall impression of efficacy （patient and investigator）	—	—	✓	—	✓

a：妊娠可能な女性のみ

［5.3.5.1.8ar：9.5.1.6 章 Table を改変］

（2）　解析データセット

1）　被験者の内訳

解析対象集団の概要を図 2.7.6.35-1 に示す。

332 例の被験者が無作為化され、320 例が試験を完了した。治験中止の理由は、有害事象（5 例）、治験実施計画書からの逸脱（2 例）、投与継続の拒否又は不能（2 例）、他の理由（2 例）であった。無作為化された 332 例のうち、1 例は治験薬を 1 度も投与されなかったため、ITT 解析対象集団には 331 例が含まれた。PP 解析対象集団には 258 例が含まれた。

73 例の被験者で 1 件以上の治験実施計画書からの重大な逸脱が発生した。内訳は、選択基準違反（4 例）、除外基準違反又は併用禁止薬の使用（31 例）、服薬不遵守（18 例）、患者日誌への記入不十分（16 例）、来院日の許可範囲からの逸脱（31 例）であった。

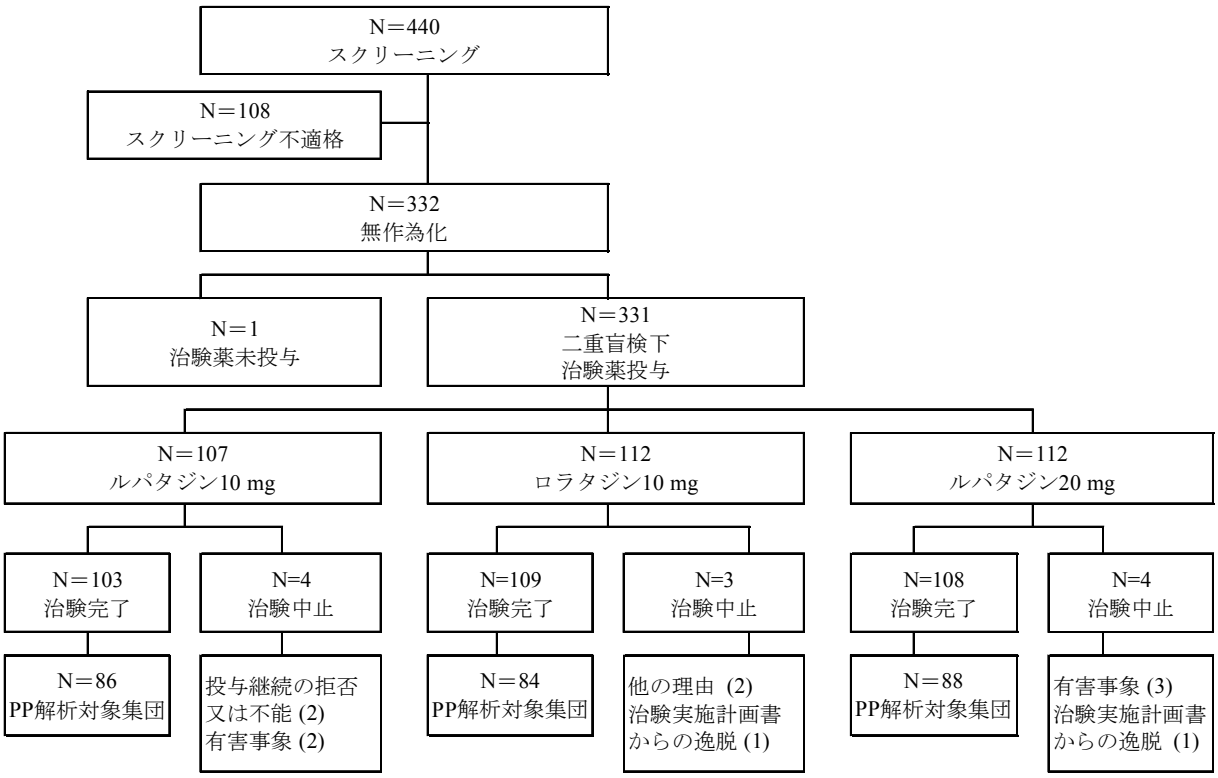


図 2.7.6.35-1　被験者の内訳

[5.3.5.1.8ar Fig. 1 を改変]

2）　人口統計学的特性

ITT 解析対象集団における人口統計学的特性を表 2.7.6.35-2 に示す。

ITT 解析対象集団の各人口統計学的特性について、3 群間で有意差はなかった。3 つの集団（無作為化された被験者、ITT 解析対象集団、PP 解析対象集団）において、3 群間の平均年齢、体重、身長、BMI、性別、人種に偏りは認められなかった。

表 2.7.6.35-2　ITT 解析対象集団における人口統計学的特性

項目	ルパタジン 10 mg 平均値 ± 標準偏差	ロラタジン 10mg 平均値 ± 標準偏差	ルパタジン 20 mg 平均値 ± 標準偏差	p 値
年齢（歳）	34.2 ± 10.2	34.4 ± 11.4	34.8 ± 12.6	p = 0.915
体重（kg）	72.4 ± 16.9	69.8 ± 13.9	73.0 ± 16.1	p = 0.272
身長（cm）	170.2 ± 9.8	167.9 ± 9.9	168.9 ± 10.3	p = 0.245
BMI（kg/m^2）	24.9 ± 4.7	24.7 ± 4.5	25.6 ± 5.0	p = 0.357
	例数　（%）	例数　（%）	例数　（%）	—
性別：男性 女性	39　（36.4%） 68　（63.6%）	40　（35.7%） 72　（64.3%）	39　（34.8%） 73　（65.2%）	p = 0.969
人種：白人 黒人 アジア人 その他	81　（75.7%） 1　（0.9%） 14　（13.1%） 11　（10.3%）	79　（70.5%） 3　（2.7%） 14　（12.5%） 16　（14.3%）	88　（78.6%） 0　（0.0%） 15　（13.4%） 9　（8.0%）	p = 0.483

［5.3.5.1.8ar Table 1 を改変］

（3）　有効性の結果

1）　主要評価項目

ITT 解析対象集団における DTSSmean を表 2.7.6.35-3 に示す。

ITT 解析対象集団における DTSSmean は、3 群間で有意差はなかった（p = 0.542）。また、PP 解析対象集団を用いた解析でも同様の結果であった（p = 0.265）。

表 2.7.6.35-3　ITT 解析対象集団における DTSSmean

例数	ルパタジン 10 mg 107	ロラタジン 10 mg 112	ルパタジン 20 mg 112
平均値	0.6	0.6	0.5
中央値	0.5	0.5	0.4
標準偏差	0.5	0.4	0.4
範囲	0 - 2.3	0 - 2.4	0 - 2.2
第 1 四分位	0.3	0.3	0.2
第 3 四分位	1	0.8	0.7
例数	106	111	112
欠測数	1	1	0

［5.3.5.1.8ar Table 3 を改変］

2）　副次評価項目

①　DSSmean

平均 DSSmean を表 2.7.6.35-4 に示す。

全ての投与群において、平均 DSSmean が最も高かった症状は鼻閉であり、最も低かった症状は流涙であった。平均 DSSmean について、両解析対象集団とも全体的にルパタジン 20 mg 群が他の 2 群と比較しわずかに低かったが、有意差はなかった。

鼻汁について、PP 解析対象集団では 3 群間に有意差はなかった（ANCOVA、p = 0.165）が、ITT 解析対象集団では Tukey 検定にてロラタジン 10 mg 群（0.8 ± 0.6）とルパタジン 20 mg 群（0.6 ± 0.6）との間に有意差が認められた（ANOVA、p = 0.038）。

咽頭そう痒感について、ITT 解析対象集団ではルパタジン 10 mg 群とルパタジン 20 mg 群（p = 0.020）、PP 解析対象集団ではルパタジン 10 mg 群とロラタジン 10 mg 群（p = 0.043）及びルパタジン 10 mg 群とルパタジン 20 mg 群（p = 0.012）との間で有意差が認められた。

くしゃみ、鼻閉、鼻内そう痒感、眼のかゆみ及び流涙については、両解析対象集団共に 3 群間に有意差はなかった。

表 2.7.6.35-4　平均 DSSmean

症状	集団	ルパタジン 10 mg	ロラタジン 10 mg	ルパタジン 20 mg
くしゃみ	ITT 解析対象集団	0.6	0.7	0.5
	PP 解析対象集団	0.6	0.6	0.4
鼻汁	ITT 解析対象集団	0.7	0.8	0.6
	PP 解析対象集団	0.7	0.8	0.6
鼻閉	ITT 解析対象集団	1.0	0.9	0.8
	PP 解析対象集団	0.9	0.8	0.8
鼻内そう痒感	ITT 解析対象集団	0.7	0.6	0.5
	PP 解析対象集団	0.6	0.6	0.4
眼のかゆみ	ITT 解析対象集団	0.5	0.5	0.5
	PP 解析対象集団	0.5	0.4	0.4
流涙	ITT 解析対象集団	0.4	0.3	0.3
	PP 解析対象集団	0.3	0.3	0.2
咽頭そう痒感	ITT 解析対象集団	0.6	0.5	0.4
	PP 解析対象集団	0.6	0.4	0.3

［5.3.5.1.8ar Table 5 を改変］

② DSSmax

平均 DSSmax を表 2.7.6.35-5 に示す。

全ての投与群において、平均 DSSmax が最も高かった症状は鼻閉であり、最も低かった症状は流涙であった。PP 解析対象集団における眼のかゆみを除き、平均 DSSmax は両解析対象集団共にルパタジン 20 mg 群が他の 2 群と比較しわずかに低かったが、有意差はなかった。

鼻汁について、ITT 解析対象集団では 3 群間に有意差はなかったが（ANCOVA、p = 0.099）、PP 解析対象集団では Tukey 検定にてルパタジン 10 mg 群及びロラタジン 10 mg 群（それぞれ、1.7 ± 0.9 及び 1.8 ± 0.8）とルパタジン 20 mg 群（1.4 ± 0.8）との間で有意差が認められた（ANOVA、p = 0.024）。

くしゃみ、鼻閉、鼻内そう痒感、眼のかゆみ、流涙及び咽頭そう痒感については、両解析対象集団とも 3 群間に有意差はなかった。

表 2.7.6.35-5　平均 DSSmax

症状	集団	ルパタジン 10 mg	ロラタジン 10 mg	ルパタジン 20 mg
くしゃみ	ITT 解析対象集団 PP 解析対象集団	1.5 1.5	1.6 1.6	1.4 1.3
鼻汁	ITT 解析対象集団 PP 解析対象集団	1.8 1.7	1.8 1.8	1.5 1.4
鼻閉	ITT 解析対象集団 PP 解析対象集団	1.9 1.8	1.9 1.8	1.8 1.7
鼻内そう痒感	ITT 解析対象集団 PP 解析対象集団	1.6 1.5	1.5 1.5	1.4 1.3
眼のかゆみ	ITT 解析対象集団 PP 解析対象集団	1.3 1.3	1.3 1.1	1.2 1.1
流涙	ITT 解析対象集団 PP 解析対象集団	1.0 1.0	1.0 0.9	0.8 0.7
咽頭そう痒感	ITT 解析対象集団 PP 解析対象集団	1.4 1.3	1.3 1.2	1.0 0.9

［5.3.5.1.8ar Table 6 を改変］

③　DTSSmax

DTSSmax は、両解析対象集団共にルパタジン 20 mg 群が他の 2 群と比較しわずかに低かったが、有意差はなかった。

④　CSS

くしゃみについて、両解析対象集団とも Visit 2 では 3 群間に有意差はかったが、Visit 3 では ITT 解析対象集団（カイ二乗検定、p = 0.008）及び PP 解析対象集団（カイ二乗検定、p = 0.031）とも 3 群間に有意差が認められた。

鼻汁について、PP 解析対象集団における Visit 2 のスコアで 3 群間に有意差が認められた（カイ二乗検定、p = 0.030）。

鼻内そう痒感について、両解析対象集団とも Visit 2 及び 3 で 3 群間に有意差が認められた。両解析対象集団、並びに Visit 2 及び 3 おいて、症状がなかった被験者の割合は、ルパタジン 20 mg 群で最も高かった。

咽頭そう痒感について、Visit 2 でのみ両解析対象集団で 3 群間に有意差が認められた。両解析対象集団において症状がなかった被験者の割合は、ルパタジン 20 mg 群で最も高く、重度の症状が継続して発現した被験者の割合は、ルパタジン 10 mg 群で最も高かった。

鼻閉、眼のかゆみ及び流涙については、両解析対象集団とも 3 群間に有意差はなかった。

くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感、眼のかゆみ、流涙及び咽頭そう痒感の症状がなかった被験者の割合は、両解析対象集団ともルパタジン 20 mg 群が他の 2 群と比較しわずかに高かったが、有意差はなかった。また、重度の症状が継続して発現した被験者の割合は、両解析対象集団ともルパタジン 20 mg 群が他の 2 群と比較し低かったが、有意差はなかった。

⑤　TCSS

平均 TCSS を表 2.7.6.35-6 に示す。

Visit 2 及び 3 とも両解析対象集団で 3 群間に有意差はなかった。ルパタジン 20 mg 群の TCSS は、ルパタジン 10 mg 群と比較しわずかに低かったが、有意差はなかった。ルパタジン 20 mg 群とロラタジン 10 mg 群の TCSS は同様であった。

表 2.7.6.35-6　平均 TCSS

Visit	集団	ルパタジン 10 mg	ロラタジン 10 mg	ルパタジン 20 mg
2	ITT 解析対象集団 PP 解析対象集団	0.7 0.6	0.5 0.5	0.5 0.4
3	ITT 解析対象集団 PP 解析対象集団	0.5 0.4	0.4 0.3	0.4 0.3

［5.3.5.1.8ar Table 7 を改変］

⑥　医師の全般的印象

医師の全般的印象の平均を表 2.7.6.35-7 に要約した。

解析対象集団及び Visit にかかわらず、投与群と医師の全般的印象との間に有意差はなかった。

表 2.7.6.35-7　医師の全般的印象の平均

Visit	集団	ルパタジン 10 mg	ロラタジン 10 mg	ルパタジン 20 mg
2	ITT 解析対象集団 PP 解析対象集団	2.2 2.2	2.3 2.3	2.3 2.3
3	ITT 解析対象集団 PP 解析対象集団	2.5 2.5	2.4 2.5	2.5 2.6

［5.3.5.1.8ar Table 8 を改変］

⑦　患者の全般的印象

解析対象集団及び Visit にかかわらず、投与群と患者の全般的印象との間に有意差はなかった。

3）　追加解析

①　DSSS

最初の 3 日間でのみ、3 群間で有意差が認められた。ITT 解析対象集団においては、ルパタジン 10 mg 群及びロラタジン 10 mg 群とルパタジン 20 mg 群との間に差が認められ、平均値はルパタジン 20 mg 群で低かった。PP 解析対象集団においては、ルパタジン 10 mg 群とルパタジン 20 mg 群（Day 1 及び 3）及びロラタジン 10 mg 群とルパタジン 20 mg 群（Day 2）との間に差が認められた。最初の 5 日間において平均値はルパタジン 20 mg 群で常に低かった。

ITT 解析対象集団において、Day 1 の朝に治験薬投与を開始した被験者のその日の平均 DSSS は、2.1（ルパタジン 10 mg 群）、2.1（ロラタジン 10 mg 群）及び 1.8（ルパタジン 20 mg 群）であった。

②　Pdmax0

両解析対象集団とも 3 群間に有意差はなかった。Pdmax0 はルパタジン 20 mg 群が他の 2 群と比較し良好又は同様であったが、有意差はなかった。

③ Pdmax1

両解析対象集団とも 3 群間に有意差はなかった。

④ DTSSmean

最初の 7 日間において、両解析対象集団とも 3 群間に有意差はなかった。最初の 7 日間において、平均 DTSSmean はルパタジン 20 mg 群が他の 2 群と比較しわずかに低かったが、有意差はなかった。

（4） 安全性の結果

1） 有害事象の要約

ITT 解析対象集団における有害事象一覧（SOC）を表 2.7.6.35-8、発現頻度の高かった有害事象を表 2.7.6.35-9 に示す。

有害事象の発現率は、ルパタジン 10 mg 群が 67.3%（72/107 例）、ロラタジン 10 mg 群が 67.0%（75/112 例）、ルパタジン 20 mg 群が 73.2%（82/112 例）であり、ルパタジン 20 mg 群が他の 2 群と比較しわずかに高かった。これは、疲労及び傾眠の発現率がルパタジン 20 mg 群でより高かったことが主な要因であった。有害事象の発現率は 3 群間で有意差はなかった（$p = 0.524$）。最も発現頻度の高かった有害事象は、疲労、頭痛、QT 延長及び傾眠であった。頭痛の発現率は、ロラタジン 10 mg 群がルパタジン 20 mg 群と比較し有意に高く（$p = 0.034$）、傾眠の発現率はルパタジン 20 mg 群がロラタジン 10 mg 群と比較し有意に高かった（$p = 0.013$）。

表 2.7.6.35-8　有害事象一覧（SOC）

ITT 解析対象集団	ルパタジン 10 mg	ロラタジン 10 mg	ルパタジン 20 mg
例数	107	112	112
SOC	1 件以上の有害事象を発現した被験者		
一般・全身障害および投与部位の状態	17 （15.9%）	20 （17.9%）	22 （19.6%）
神経系障害	35 （32.7%）	48 （42.9%）	38 （33.9%）
胃腸障害	20 （18.7%）	19 （17.0%）	14 （12.5%）
耳および迷路障害	2 （1.9%）	1 （0.9%）	3 （2.7%）
心臓障害	18 （16.8%）	12 （10.7%）	15 （13.4%）
肝胆道系障害	3 （2.8%）	2 （1.8%）	2 （1.8%）
代謝および栄養障害	4 （3.7%）	3 （2.7%）	6 （5.4%）
筋骨格系および結合組織障害	1 （0.9%）	1 （0.9%）	2 （1.8%）
血液およびリンパ系障害 [a]	1 （0.9%）	1 （0.9%）	7 （6.3%）
精神障害	19 （17.8%）	16 （14.3%）	28 （25.0%）
生殖系および乳房障害	2 （1.9%）	1 （0.9%）	1 （0.9%）
感染症および寄生虫症	0 （0%）	0 （0%）	2 （1.8%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	23 （21.5%）	21 （18.8%）	13 （11.6%）
皮膚および皮下組織障害	6 （5.6%）	5 （4.5%）	2 （1.8%）
先天性、家族性および遺伝性障害	0 （0%）	1 （0.9%）	1 （0.9%）
腎および尿路障害	1 （0.9%）	1 （0.9%）	2 （1.8%）
眼障害	1 （0.9%）	0 （0%）	2 （1.8%）
その他 [b]	2 （1.9%）	2 （1.9%）	0 （0%）

a：Red Blood Cell Disorders 及び White Cell and Resistance Disorders は、血液およびリンパ系障害に含めた。
b：Not Classified 及び Secondary Terms を含む

［5.3.5.1.8ar Table 12 を改変］

表 2.7.6.35-9　発現頻度の高かった有害事象

ITT 解析対象集団	ルパタジン 10 mg	ロラタジン 10 mg	ルパタジン 20 mg
例数	107	112	112
有害事象（SOC）	1 件以上の有害事象を発現した被験者		
疲労（一般・全身障害および投与部位の状態）	9 （ 8.4%）	6 （ 5.4%）	17 （15.2%）
頭痛（神経系障害）	28 （26.2%）	44 （39.3%）	29 （25.9%）
QT 延長（心臓障害）	18 （ 16.8%）	11 （ 9.8%）	14 （12.5%）
傾眠（精神障害）	17 （15.9%）	11 （ 9.8%）	25 （22.3%）

［5.3.5.1.8ar Table 13 を改変］

2）　重症度

15 例の被験者が重度の頭痛を発現した。2 番目に多かった重度の有害事象は疲労であり、6 例の被験者で発現した。

3）　因果関係

「明らかに関連あり」と判定された有害事象は、全般的に他の抗ヒスタミン薬の投与により発現することが知られているものであった。事象としては、疲労、協調運動異常、頭痛、口内乾燥、QT 延長、肝機能異常、口渇、集中力障害、錯乱及び傾眠であった。関連あり（明らかに関連あり、おそらく関連あり又は関連あるかもしれない）と判定された有害事象を発現した被験者の割

合は、44%（ルパタジン 10 mg 群）、38%（ロラタジン 10 mg 群）及び 54%（ルパタジン 20 mg 群）であった。関連ありと判定された有害事象の割合は、3 群間に有意差はなかった。

4） 死亡、その他の重篤な有害事象及び重大な有害事象

本治験期間中に死亡及び重篤な有害事象はなかった。

5） 有害事象による治験中止

5 施設において 5 例の被験者が有害事象により治験を中止した。内訳は、ルパタジン 10 mg 群で 2 例、ルパタジン 20 mg 群で 3 例であった。5 例の被験者は完全に回復した。

6） 臨床検査値の評価

治験期間中、血液生化学的又は血液学的検査値で臨床的に重要な変動が認められた被験者は 16 例であった（ルパタジン 10 mg 群 : 5 例、ロラタジン 10 mg 群 : 6 例、ルパタジン 20 mg 群 : 5 例）。臨床的に重要と評価された肝機能検査値の変化が、7 例の被験者で認められた。ルパタジン 20 mg 群の 2 例は、非重篤な有害事象である顆粒球減少症を発現した（全白血球数は正常）。いずれの被験者に対しても処置は行われず、完全に回復した。

7） 心電図検査

心電図の変化（治験責任医師等により臨床的に重要と評価された QT 間隔延長）が 47 例の被験者で認められた。13 例（ルパタジン 10 mg 群 : 3 例、ロラタジン 10 mg 群 : 4 例、ルパタジン 20 mg 群 : 6 例）は QT 間隔延長が 60 msec を超えた。しかしながら、最高値は 464 msec であり、臨床的に関連する報告もなかったことから、これらの所見は臨床的に意義のあるものではないと判断された。

（5） 結論

ベースライン時の人口統計学的特性は、3 群間で差はなかった。

有効性の主要評価項目（DTSSmean）及び他の有効性の評価項目の大部分について、3 群間に有意差はなかった。

投与群と有害事象の発現率との間に有意差はなかった。ただし、有害事象の発現率はルパタジン 20 mg 群が他の 2 群と比較しわずかに高かった。これは、疲労及び傾眠の発現率がルパタジン 20 mg 群でより高かったことが主な要因であった。頭痛の発現率は、ロラタジン 10 mg 群がルパタジン 20 mg 群と比較し有意に高く、傾眠の発現率はルパタジン 20 mg 群がロラタジン 10 mg 群と比較し有意に高かった。

少数の被験者で臨床的に重要な肝機能検査値の異常が認められた。また、13 例の被験者で 60 msec を超える QT 間隔の延長が認められた。

症状の明らかな改善、重度の有害事象の発現頻度の低さ及び重篤な有害事象が発現しなかったことを考慮すると、ルパタジン 10 mg はロラタジン 10 mg と同様の有効性及び安全性を有することが示された。ルパタジン 20 mg はロラタジン 10 mg と比較し同様又はわずかに良好な有効性を示した。

以上の結果から、ルパタジン 1 日 10 mg は SAR の治療において他の抗ヒスタミン薬と同様、有効な医薬品になると考えられた。一方、ルパタジン 1 日 20 mg はルパタジン 10 mg で効果不十分な被験者に対して有益であると考えられた。