

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

アレルギー性疾患治療剤

ルパタジンフマル酸塩錠

ルパフィン[®]錠 10mg**RUPAFIN[®] Tablets 10mg**

剤形	素錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中ルパタジンフマル酸塩 12.8mg（ルパタジンとして 10mg）含有
一般名	和名：ルパタジンフマル酸塩（JAN） 洋名：Rupatadine Fumarate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2017年9月27日 薬価基準収載年月日：2017年11月22日 販売開始年月日：2017年11月27日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：帝國製薬株式会社 販売元：田辺三菱製薬株式会社
医薬情報担当者連絡先	
問い合わせ窓口	田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター TEL：0120-753-280 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ http://medical.mt-pharma.co.jp/

本 IF は 2022 年 6 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により利用者自らが整備するとともに、最新の添付文書をPMDAの医療用医薬品情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	54
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	54
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	54
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ..	54
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ..	54
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 重要な基本的注意とその理由	54
6. RMP の概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	55
II. 名称に関する項目	3	7. 相互作用	57
1. 販売名	3	8. 副作用	59
2. 一般名	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	62
3. 構造式又は示性式	3	10. 過量投与	62
4. 分子式及び分子量	3	11. 適用上の注意	62
5. 化学名(命名法)又は本質	3	12. その他の注意	62
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	IX. 非臨床試験に関する項目	63
III. 有効成分に関する項目	5	1. 薬理試験	63
1. 物理化学的性質	5	2. 毒性試験	65
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	X. 管理的事項に関する項目	68
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	1. 規制区分	68
IV. 製剤に関する項目	7	2. 有効期間	68
1. 剤形	7	3. 包装状態での貯法	68
2. 製剤の組成	7	4. 取扱い上の注意	68
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	5. 患者向け資材	68
4. 力価	8	6. 同一成分・同効薬	68
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	7. 国際誕生年月日	68
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	68
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	9. 効能又は効果追加、用法及び用量 変更追加等の年月日及びその内容	68
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	68
9. 溶出性	8	11. 再審査期間	69
10. 容器・包装	8	12. 投薬期間制限に関する情報	69
11. 別途提供される資材類	9	13. 各種コード	69
12. その他	9	14. 保険給付上の注意	69
V. 治療に関する項目	10	XI. 文献	70
1. 効能又は効果	10	1. 引用文献	70
2. 効能又は効果に関連する注意	10	2. その他の参考文献	72
3. 用法及び用量	10	XII. 参考資料	73
4. 用法及び用量に関連する注意	11	1. 主な外国での発売状況	73
5. 臨床成績	11	2. 海外における臨床支援情報	74
VI. 薬効薬理に関する項目	35	XIII. 備考	75
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ..	35	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	75
2. 薬理作用	35	2. その他の関連資料	75
VII. 薬物動態に関する項目	46		
1. 血中濃度の推移	46		
2. 薬物速度論的パラメータ	48		
3. 母集団(ポピュレーション)解析	48		
4. 吸収	49		
5. 分布	49		
6. 代謝	51		
7. 排泄	52		
8. トランスポーターに関する情報	53		
9. 透析等による除去率	53		
10. 特定の背景を有する患者	53		
11. その他	53		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ルパタジンは、1994年にJ.Uriach & Cia.S.A.のElena Carcellerら（スペイン）により合成されたN-アルキルピリジン誘導体で、選択的ヒスタミンH₁受容体拮抗作用を有するピペリジニル構造と血小板活性化因子（PAF）の受容体への拮抗作用を有するルチジニル構造を併せ持つ、新しい経口アレルギー性疾患治療薬です。ルパタジンは、ケミカルメディエーターを抑えることにより、血管拡張や血管透過性の亢進、気管支収縮、知覚神経刺激等の即時型アレルギー症状を抑制するとともに、白血球の遊走活性化も抑えることから、遅延型アレルギー症状の抑制も期待できる薬剤として開発されました。

海外では、2001年7月にスペインにて承認されて以降、アレルギー性鼻炎及び蕁麻疹の治療薬として、100カ国を超える国々で承認されました。

本邦では、抗ヒスタミン作用を有する種々の薬物が、アレルギー症状の軽減に使用されていますが、それら薬剤の効果と副作用については個人差が大きいこともあり、臨床の現場では、重症度、病型及びライフスタイルを考慮しQOLを良好に保つことが重要とされており、個々の患者の状態を考慮し最も適した製剤を選択することが重要と考えられています。そのような中、抗ヒスタミン作用と抗PAF作用の2つの作用を有する新しい治療薬をアレルギー疾患領域に提供すべく、帝國製薬は、J. Uriach Y COMPANIA, S.A.から製品（製剤）を導入し、国内開発を行い、2017年9月に、効能・効果を「アレルギー性鼻炎」「蕁麻疹」「皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒」として承認されました。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 季節性及び通年性アレルギー性鼻炎における鼻症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感）を改善します。
（「V. 治療に関する項目－5. (4) 1) ①及び2) ①」参照）
- (2) 慢性蕁麻疹におけるそう痒（日中及び夜間の痒み）を改善します。
（「V. 治療に関する項目－5. (4) 1) ②」参照）
- (3) 皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒を改善します。
（「V. 治療に関する項目－5. (4) 2) ②」参照）
- (4) ルパタジンは、ヒスタミン誘発及びPAF誘発によるラットの足蹠浮腫及び血管透過性亢進を抑制します（ラット）。さらに、ルパタジンの代謝物であるデスロラタジンとその水酸化体も薬理作用としてヒスタミン受容体に対する拮抗作用を有しており、本剤の選択的ヒスタミンH₁受容体拮抗作用の発現に寄与しています。
（「VI. 薬効薬理に関する項目－2. (1) 及び(2)」参照）
- (5) 小児患者（12歳以上）において、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴うそう痒を改善します。
（「V. 治療に関する項目－5. (4) 1) 及び2)」参照）
- (6) 国内臨床試験において1059例中、副作用（臨床検査値の異常変動を含む）の発現例は135例（発現率12.7%）で、158件でした。主な副作用は眠気98件（9.3%）、口渇7件（0.7%）、倦怠感6件（0.6%）、ALT（GPT）上昇5件（0.5%）、AST（GOT）上昇5件（0.5%）、尿糖4件（0.4%）、尿蛋白4件（0.4%）等でした。（承認時）

なお、重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、てんかん、痙攣、肝機能障害、黄疸が生じたとの報告があります。

（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目－8.」参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 概要に関する項目-6.」参照)
追加のリスク最小化活動として作成 されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
傾眠 ショック、アナフィラキシー 肝機能障害、黄疸 痙攣及びてんかん	心血管系事象	該当なし
有効性に関する検討事項		
日常診療下での本剤の有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 ・自発報告、文献・学会情報及び海外規制情報等により報告される有害事象の情報収集・評価並びに安全対策の検討 (実施)
追加の医薬品安全性監視活動 ・該当なし
有効性に関する調査・試験の計画の概要 ・該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 ・添付文書による情報提供及び注意喚起 ・患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起
追加のリスク最小化活動 ・該当なし

※最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ルパフィン®錠 10mg

(2) 洋名

RUPAFIN® Tablets 10mg

(3) 名称の由来

Rupatadine と PAF (platelet activating factor : 血小板活性化因子)、IN (Inhibition : 抑制) に由来

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ルパタジンフマル酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

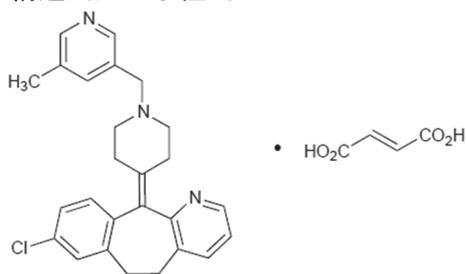
Rupatadine Fumarate (JAN)

rupatadine (INN)

(3) ステム

三環系ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬 : -tadine

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₂₆H₂₆ClN₃ · C₄H₄O₄

分子量 : 532.03

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号：TK-041

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微帯赤白色の粉末である。

(2) 溶解性

(20±5℃)

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶解性
エタノール (99.5)	10.0	溶けにくい
水	1.0	極めて溶けにくい
ヘプタン	0.1	極めて溶けにくい
pH1.4 緩衝液	17.6	やや溶けにくい
pH4.5 緩衝液	5.4	溶けにくい
pH7.0 緩衝液	0.02	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

ルパタジンフマル酸塩を室温 (25℃) /94%RH に 30 日間保存した際の重量増加は、0.7%であり、吸湿性は認められなかった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：195～201℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁ = 3.7±0.3 (実測値、電位差滴定法)

pKa₂ = 6.38±0.05 (実測値、電位差滴定法)

(6) 分配係数

0.8 (n-オクタノール/水)

(7) その他の主な示性値

pH：4.4 (1%水溶液)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態		保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	ポリエチレン袋（二重）＋ ポリエチレン製ドラム（遮光）		60 箇月	規格内
加速試験	40°C/75%RH	ポリエチレン袋（二重）＋ ポリエチレン製ドラム（遮光）		6 箇月	規格内
光安定性試験	ID65 蛍光ランプ	ペトリ皿 （蓋なし）	遮光なし	120 万 lx・hr 以上 （総照度）	規格外 ^{注1)}
			遮光あり		規格内
			遮光なし	200W・h/m ² 以上 （総近紫外放射エネルギー）	規格内
			遮光あり		規格内

試験項目：性状、純度試験（類縁物質）、乾燥減量、定量法

注 1) 性状において色調が変化した。その他の試験項目は規格内。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法

定量法：滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

素錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ルパフィン錠 10mg		
色・剤形	淡黄赤色の円形の素錠		
外形	表面	裏面	側面
			
直径	6.3mm		
厚さ	3.0mm		
重さ	100mg		

(3) 識別コード

TF10

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ルパフィン錠 10mg
有効成分	1錠中ルパタジンはマル酸塩 12.8mg (ルパタジンとして 10mg)
添加剤	部分アルファー化デンプン、結晶セルロース、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混在する可能性のある夾雑物は、原薬由来の合成不純物及び分解物である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH		PTP 包装	36 箇月	規格内
加速試験	40°C/75%RH		PTP 包装	6 箇月	規格内
苛酷試験	温度	60°C	PTP 包装	1 箇月	規格内
	湿度	25°C/90%RH	無包装 (シャーレ)	1 箇月	規格内 ^{注1)}
			PTP 包装	1 箇月	規格内
	光	D65 蛍光ランプ	無包装 (シャーレ)	120 万 lx·hr 200W·h/m ² 以上	規格内
			PTP 包装		規格内

(各安定性試験により実施項目は異なる)

試験項目：性状、純度試験（類縁物質）、溶出性、定量法、微生物限度試験^{注2)} 及び硬度^{注2)}

注 1)：2 週間目より硬度が低下し、性状において、色調及び形状は判定基準に適合していたが、保管品の一部にひび割れが確認された。

注 2)：参考

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

日局一般試験法「溶出試験（パドル法）」

試験液：0.1mol/L 塩酸 900mL

回転数：毎分 50 回転

結果：30 分以内に溶出した。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

〈ルパフィン錠 10mg〉

100 錠（10 錠×10） PTP

280 錠（14 錠×20） PTP

500 錠（10 錠×50） PTP

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装：プラスチックフィルム、アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- アレルギー性鼻炎
- 蕁麻疹
- 皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒

<解説>

本剤 10mg 又は 20mg を 12 歳以上の小児を含む日本人季節性アレルギー性鼻炎（SAR）患者¹⁾ 又は慢性蕁麻疹（CU）患者²⁾ に対し、1 日 1 回 2 週間投与した結果、プラセボと比較して統計学的に有意（いずれも $p < 0.001$ 、共分散分析）かつ臨床的に意義のある治療効果（主要評価項目として、SAR 患者では総鼻症状スコア、CU 患者では総そう痒スコア）を示した。

また、12 歳以上の小児を含む日本人通年性アレルギー性鼻炎（PAR）患者³⁾ 又は皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症及び慢性蕁麻疹）に伴うそう痒患者⁴⁾ に対し、本剤 1 日 1 回 10mg を開始用量とした長期投与試験においても最長 52 週間までの持続的な症状の改善効果を認めた（主要評価項目として、PAR 患者では総鼻症状スコア、皮膚疾患に伴うそう痒患者では総そう痒スコア）。以上より、本剤の効能・効果を、「アレルギー性鼻炎」「蕁麻疹」「皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒」とした。

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、12 歳以上の小児及び成人にはルパタジンとして 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与する。
なお、症状に応じて、ルパタジンとして 1 回 20mg に増量できる。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

・有効性

日本人の皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症及び慢性蕁麻疹）に伴うそう痒患者⁴⁾ における本剤 1 日 1 回 10mg、投与 2 週間後の血漿中薬物濃度は、小児（12～17 歳）と成人（18～64 歳）との間に顕著な差は認められず、日本人 SAR 患者¹⁾、PAR 患者³⁾、CU 患者²⁾ 及び皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症及び慢性蕁麻疹）に伴うそう痒患者⁴⁾ に対する有効性、安全性についても血漿中薬物濃度と同様に小児と成人との間に顕著な差はなかった。

本剤 10mg 又は 20mg を 12 歳以上の小児を含む日本人 SAR 患者に対し 1 日 1 回 2 週間投与した試験¹⁾ では、治療期 2 週目の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均の差は、重症度が最も高い区分である総鼻症状スコアのベースライン値区分 14 以上の患者において、10mg 群に比べ 20mg 群で有意な差が認められた（ $p = 0.007$ 、共分散分析）。さらに、12 歳以上の小児を含む日本人 PAR 患者³⁾ 又は皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症及び慢性蕁麻疹）に伴うそう痒患者⁴⁾ に対し、本剤 1 日 1 回 10mg から 1 日 1 回 20mg へ増量可能とした長期投与試験（最長 52 週間）では、増量による症状スコアの有意な低下が認められた。これらのことから、10mg では十分な効果が得られない場合には 20mg に増量することで本剤に期待される臨床上的効果を得ることができると考えられた。

・安全性

安全性に関しては、国内臨床試験において比較的良好に見られた副作用は傾眠で、いずれも Grade2 以下であり、ほとんどが Grade1 であった。副作用の発現傾向に、10mg 群と 20mg 群での違いは見られなかった。海外臨床試験において報告された副作用は、10mg 群と 20mg 群を比較した場合、20mg 群での発現率が高かったが、副作用の発現に関して用量反応性を評価することは困難であった。副作用の多くは中等度以下であり、重篤な副作用はわずかで、重篤症例の半数は無症候性の臨床検査値異常であった。

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

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料

Phase	試験内容	実施地域 [試験番号]	試験デザイン	対象・例数
第 I 相	QT/QTc 評価試験（反復）	海外 [TK-041-006] ⁵⁾	無作為化、単盲検、プラセボ 及び実薬対照、並行群間	健康被験者 168 例
第 III 相	季節性アレルギー性鼻炎対象 比較試験	国内 [TK-041-0101] ¹⁾	無作為化、二重盲検、 プラセボ対照、並行群間	季節性アレルギー性鼻 炎患者 900 例*
	通年性アレルギー性鼻炎対象 長期投与試験	国内 [TK-041-0102] ³⁾	非盲検	通年性アレルギー性鼻 炎患者 72 例*
	慢性蕁麻疹対象比較試験	国内 [TK-041-0201] ²⁾	無作為化、二重盲検、 プラセボ対照、並行群間	慢性蕁麻疹患者 277 例*
	皮膚疾患に伴うそう痒対象 長期投与試験	国内 [TK-041-0202] ⁴⁾	非盲検	湿疹・皮膚炎、皮膚そう 痒症及び慢性蕁麻疹患 者 206 例*

*：12 歳以上の小児を含む

参考資料（海外試験）

Phase	試験内容	[試験番号]	試験デザイン	対象・例数
第 I 相	薬物動態 + 認知機能試験 (反復)	[TK-041-001] ⁶⁾	無作為化、二重盲検、 プラセボ対照、並行群間	健康被験者 27 例 (海外在住日本人)
	相対的バイオアベイラビリ ティ試験（単回）	[TK-041-053] ⁷⁾	無作為化、非盲検、 クロスオーバー	健康被験者 12 例
	薬物動態 + ヒスタミン誘発 性発赤抑制効果試験 (単回)	[TK-041-061] ⁸⁾	無作為化、二重盲検、 クロスオーバー	健康被験者 8 例
	薬物動態 + ヒスタミン誘発 性発赤抑制効果試験 (反復)	[TK-041-062] ⁹⁾	無作為化、二重盲検、 プラセボ対照、用量漸増	健康被験者 15 例
	マスバランス試験（単回）	[TK-041-010] ¹⁰⁾	非盲検	健康被験者 6 例

参考資料（海外試験）（つづき）

Phase	試験内容	[試験番号]	試験デザイン	対象・例数
第Ⅰ相	高齢者及び若年者の薬物動態試験（反復）	[TK-041-011] ¹¹⁾	非盲検	健康被験者 25 例 (65 歳以上の高齢者及び若年者)
	空腹時又は非空腹時の薬物動態試験（単回）	[TK-041-015] ¹²⁾	無作為化、非盲検、クロスオーバー	健康被験者 25 例
	グレープフルーツジュースとの相互作用試験（単回）	[TK-041-012] ¹³⁾	無作為化、非盲検、クロスオーバー	健康被験者 24 例
	ケトコナゾールとの相互作用試験（反復）	[TK-041-014] ¹⁴⁾	無作為化、非盲検、クロスオーバー	健康被験者 24 例
	エリスロマイシンとの相互作用試験（反復）	[TK-041-013] ¹⁵⁾	無作為化、非盲検、クロスオーバー	健康被験者 24 例
	アジスロマイシンとの相互作用試験（反復）	[TK-041-063] ¹⁶⁾	無作為化、非盲検、クロスオーバー	健康被験者 24 例
	フルオキセチンとの相互作用試験（反復）	[TK-041-064] ¹⁷⁾	無作為化、非盲検、クロスオーバー	健康被験者 24 例
	ミダゾラムとの相互作用試験（反復）	[TK-041-065] ¹⁸⁾	非盲検	健康被験者 18 例
	アルコールの中樞作用に及ぼす影響試験（単回）	[TK-041-068] ¹⁹⁾	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	健康被験者 18 例
	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試験（単回）	[TK-041-066] ²⁰⁾	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー、用量漸増	健康被験者 19 例
	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試験（単回）	[TK-041-002] ²¹⁾	無作為化、二重盲検、実薬及びプラセボ対照、クロスオーバー	健康被験者 18 例
	中枢神経抑制作用試験（反復）	[TK-041-092] ²²⁾	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	健康被験者 18 例
忍容性評価試験（反復）	[TK-041-007] ²³⁾	無作為化、単盲検、プラセボ対照、並行群間	健康被験者 33 例	
第Ⅱ相	アレルギー曝露試験	[TK-041-076] ²⁴⁾	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー	季節性アレルギー性鼻炎患者 45 例
	季節性アレルギー性鼻炎比較試験	[TK-041-070] ²⁵⁾	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	季節性アレルギー性鼻炎患者 392 例
	慢性蕁麻疹対象比較試験	[TK-041-085] ²⁶⁾	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	慢性蕁麻疹患者 283 例
第Ⅲ相	季節性アレルギー性鼻炎比較試験	[TK-041-073] ²⁷⁾	無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間	季節性アレルギー性鼻炎患者 362 例
	季節性アレルギー性鼻炎比較試験	[TK-041-074] ²⁸⁾	無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間	季節性アレルギー性鼻炎患者 339 例
	季節性アレルギー性鼻炎比較試験	[TK-041-075] ²⁹⁾	二重盲検、実薬対照、並行群間	季節性アレルギー性鼻炎患者 331 例

参考資料（海外試験）（つづき）

Phase	試験内容	[試験番号]	試験デザイン	対象・例数
第Ⅲ相	通年性アレルギー性鼻炎比較試験	[TK-041-083] ³⁰⁾	無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間	通年性アレルギー性鼻炎患者 273 例
	通年性アレルギー性鼻炎比較試験	[TK-041-080] ³¹⁾	無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照	通年性アレルギー性鼻炎患者 543 例
	慢性蕁麻疹対象比較試験	[TK-041-086] ³²⁾	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	慢性蕁麻疹患者 334 例
第Ⅳ相	運転能力への影響試験 ³³⁾		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	健康被験者 20 例

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験²³⁾（海外データ；TK-041-007 試験）

外国人健康被験者 33 例に、本剤 1 日 60mg、80mg、100mg 又はプラセボを 6 日間経口投与したときの忍容性を評価した。身体検査及び安全性（心電図、バイタルサイン及び臨床検査値）について、関連する変化は認められなかった。忍容性や安全性のパラメータで正常範囲外の値は稀であり、それらはいずれも臨床的な関連はなかった。重篤な有害事象（無症候性の血中 CPK 増加）が 1 件報告された。本事象は、本剤 60mg 1 日 1 回 6 日間連続投与後に発現し、血中 AST 及び ALT の増加も併発した。被験者は、血液検体採取前日に激しい運動をしていたことを報告した。投与終了 10 日後に CPK、AST 及び ALT 値はベースライン時の値まで回復した。本剤 100mg 1 日 1 回 6 日間連続投与で忍容性は良好であり、重症の有害事象又は用量制限有害事象は認められなかった。このため、本用量が評価を実施した最大用量であることに基づき、ルパタジンの最大耐量は 100mg と判断した。

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「通常、12 歳以上の小児及び成人にはルパタジンとして 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて、ルパタジンとして 1 回 20mg に増量できる。」である。

2) 心血管系に及ぼす影響⁵⁾（海外データ；TK-041-006 試験）

外国人健康被験者 168 例を対象とし、本剤 10mg、100mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの心電図への影響について検討した。投与 5 日目における Fridericia 法により補正された QTc 間隔のベースラインからの変化量について、プラセボとの最も大きな群間差（平均値 [90%信頼区間]）は、本剤 10mg で 6.1 [2.5, 9.7] msec、100mg で 6.8 [3.5, 10.2] msec であり、本剤 10mg 群及び 100mg 群において心電図への何らかの影響を示唆する所見は認められなかった。

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「通常、12 歳以上の小児及び成人にはルパタジンとして 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて、ルパタジンとして 1 回 20mg に増量できる。」である。

3) PAF 及びヒスタミン誘発性発赤抑制作用²⁰⁾ (海外データ ; TK-041-066 試験)

外国人健康男性被験者 19 例を対象とし、PAF 及びヒスタミン誘発性発赤抑制作用について用量漸増 [ルパタジンフマル酸塩 2mg、5mg、10mg、20mg、40mg 及び 80mg (ルパタジンとして 1.56mg、3.9mg、7.8mg、15.6mg、31.2mg 及び 62.4mg)] 単回経口投与試験を行った。PAF 及びヒスタミン誘発性発赤抑制作用はルパタジンの用量増加に伴い上昇し、抑制作用の持続期間も用量増加に伴い延長した。

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「通常、12 歳以上の小児及び成人にはルパタジンとして 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて、ルパタジンとして 1 回 20mg に増量できる。」である。

4) 中枢神経抑制作用²¹⁾ (海外データ ; TK-041-002 試験)

外国人健康被験者 18 例を対象とし、ルパタジンフマル酸塩 10mg、20mg、40mg 及び 80mg (ルパタジンとして 7.8mg、15.6mg、31.2mg 及び 62.4mg)、ヒドロキシジン 25mg 及びプラセボを単回経口投与したとき、ヒドロキシジン 25mg 及びルパタジンフマル酸塩 80mg ではプラセボと比較し、明らかな中枢抑制が認められ、ルパタジンフマル酸塩 40mg 投与においても、その程度は小さいものの、中枢抑制が見られた。ルパタジンによる中枢抑制は、ヒドロキシジンよりも発現及び回復が遅かった。一方、ルパタジンフマル酸塩 10mg 及び 20mg 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。精神運動機能検査 (運動機能、知覚検査、注意力検査、連想検査、認知検査、記憶検査) について全ての評価時点の変動を合計したとき、ルパタジンフマル酸塩 20mg、40mg 及び 80mg 投与後の中枢抑制はプラセボと比較して有意に強く、用量依存的な精神運動機能の低下が認められた。

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「通常、12 歳以上の小児及び成人にはルパタジンとして 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて、ルパタジンとして 1 回 20mg に増量できる。」である。

5) 認知機能への影響⁶⁾ (海外データ ; TK-041-001 試験)

海外在住日本人健康成人 27 例を対象として、本剤 10mg、20mg、40mg 又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間経口投与したときの認知機能検査 (急速視覚情報処理、持続処理課題、反応時間、空間作動記憶等) を行った。本剤 20mg 及び 40mg で視覚に関する認知能の低下及び反応潜時の延長傾向が認められたが、その他の認知機能テストにおいて低下作用は認められず、本剤 10mg 投与においては、認知機能への影響はないことが示唆された。

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「通常、12 歳以上の小児及び成人にはルパタジンとして 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて、ルパタジンとして 1 回 20mg に増量できる。」である。

6) 自動車運転能力への影響³³⁾ (海外データ)

外国人健康被験者 20 例を対象として、本剤 10mg、プラセボ又はヒドロキシジン 50mg をそれぞれ単回経口投与した。運転能力への影響を評価した。標準ハイウェイテスト、自動車追従テスト等において運転能力を評価したが、本剤 10mg 投与による運転能力への影響は認められなかった。

(3) 用量反応探索試験

1) 季節性アレルギー性鼻炎²⁵⁾ (参考) (海外データ ; TK-041-070 試験)

試験課題名	季節性アレルギー性鼻炎 (SAR) 患者 (外国人) を対象としたルパタジンの用量反応試験
目的	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。
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
対象	SAR 患者 (392 例) 安全性解析 : 392 例 有効性 : Intention-to-treat analysis 解析 (382 例)、Per protocol 解析 (326 例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 16~65 歳の男女 ・ 2 年以上前から SAR を有する患者 ・ 12 ヶ月以内に実施した、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 ・ 総鼻症状スコアが 5 点以上の患者 等
主な除外基準	除外基準 <ul style="list-style-type: none"> ・ 非アレルギー性鼻炎 (血管運動性鼻炎、感染性鼻炎) の既往がある患者 ・ 鼻茸又は顕著な鼻中隔湾曲を有する患者 ・ 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 ・ 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 ・ 規定された薬剤・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 ・ 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 等
試験方法	本剤 2.5mg、5mg、10mg、20mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝に 14 日間経口投与する。
主な評価項目	<u>有効性</u> : 合計症状スコア (鼻汁、鼻内そう痒感、鼻閉、くしゃみ、眼のかゆみ、流涙、咽頭そう痒の合計)、各症状スコア 主要評価項目 : DTSSmean (毎日の平均合計症状スコア) 副次評価項目 : 被験者の主観的な症状評価、印象 医師の臨床評価、印象 <u>安全性</u> : 有害事象、臨床検査値及び心電図結果とした。 <u>その他</u> : QOL 評価
結果	本剤投与群では、プラセボ群と比較して DTSSmean の改善を示し、20mg 群では有意な改善が認められた (p=0.001、ANCOVA)。本剤各用量群間で、有意差が認められなかったものの、用量反応関係を示す線形差異が認められた。 有意差が認められた有害事象は、本剤 20mg 群とプラセボ群との間に認められた傾眠のみであった。 本剤 10mg は、20mg と比較し、より良好な安全性及び同等の有効性を示したことから、SAR の治療において至適用量と考えられた。

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「通常、12 歳以上の小児及び成人にはルパタジンとして 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて、ルパタジンとして 1 回 20mg に増量できる。」である。

2) 慢性蕁麻疹²⁶⁾ (参考) (海外データ ; TK-041-085 試験)

試験課題名	慢性蕁麻疹 (CU) 患者 (外国人) を対象としたルパタジンの投与 (4 週間) 試験
目的	CU に対するルパタジンの有効性及び至適用量、耐用量を評価する。
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
対象	CU 患者 (283 例) 安全性解析 : 283 例 有効性 : Intention-to-treat analysis 解析 (277 例) 、 Per protocol 解析 (258 例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 12~65 歳の男女 ・ 投与前 6 週間に 1 週間で 3 日以上活動性 CU (膨疹を伴う蕁麻疹) が記録された既往歴のある者 ・ 組入れ前 1 週間に 3 日以上活動性 CU があり、この 3 日間のそう痒の合計スコアが 6 以上の患者
主な除外基準	除外基準 <ul style="list-style-type: none"> ・ 寒気、熱気、又は日光による物理的な蕁麻疹を有する患者 ・ コリン性蕁麻疹を有する患者 ・ 治験薬と構造的に類似した化合物又は治験薬と類似した薬効を有する薬剤を使用中の患者 ・ 規定された薬剤・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
試験方法	本剤 5mg、10mg、20mg 又はプラセボを 1 日 1 回空腹時に 28 日間経口投与する。
主な評価項目	有効性 : 平均そう痒スコア (MPS) 、平均膨疹 (MNW) スコア 主要評価項目 : 4 週間後の平均 MPS の変化量を用いて CU の症状の頻度と重症度を比較した。 副次評価項目 : 4 週間後の MNW スコア、毎日の平均合計症状スコア (MTSS ; MPS と MNW より算出) 及び蕁麻疹症状による睡眠や日常活動への支障のベースラインからの変化量、睡眠や日常活動の支障、被験者の主観的な症状評価・印象、医師の臨床評価・印象等を評価した。 安全性 : 有害事象、臨床検査値及びバイタルサインとした。
結果	MPS による評価において本剤 10mg 群及び 20mg 群では顕著な症状の改善を示した。本剤 10mg 群及び 20mg 群の効果は毎週の評価時点で持続が確認され、プラセボ群と比較し有意な MPS の低下が第 1 週目より認められた ($p=0.0105$ 及び $p<0.0001$ 、ANOVA モデル対比較)。 副次評価項目の MNW では、3 週目において、本剤 20mg 群の MNW の変化量にのみ、プラセボ群との間に有意差が認められた ($p=0.0215$ 、ANOVA モデル対比較)。 睡眠障害及び日常活動への支障については、ベースラインからの平均変化量にプラセボ群との有意差はなかった。 また、最も発現頻度の高かった副作用は傾眠で、プラセボ群、本剤 5mg 群、10mg 群及び 20mg 群における発現率は、それぞれ 2.9、4.3、5.4 及び 21.4%であった。

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「通常、12 歳以上の小児及び成人にはルパタジンとして 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて、ルパタジンとして 1 回 20mg に増量できる。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①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¹⁾ (TK-041-0101 試験)

試験課題名	季節性アレルギー性鼻炎 (SAR) 患者を対象とした二重盲検比較試験
目的	SAR 患者を対象に、本剤 10mg、20mg 又はプラセボを 1 日 1 回 2 週間投与したときの 本剤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
対象	季節性アレルギー性鼻炎患者 900 例 (本剤 10mg 群 298 例、20mg 群 300 例、プラセボ 群 302 例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 12 歳以上 65 歳未満の男女 ・ 少なくとも過去 2 年間にわたってスギ花粉飛散時期に典型的なアレルギー性鼻炎の症 状が認められた者 ・ スギ花粉に対する特異的 IgE 抗体定量検査結果が陽性 (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 (各鼻症状スコアの合計) が 1 日平均 6 点 (合計 18 点) 以 上である者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 効果判定の妨げとなる程度の鼻疾患、感染性疾患を合併している者 ・ 非アレルギー性鼻炎を有する、又は既往がある者 ・ 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、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 ・ 規定された薬剤・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
試験方法	<p>導入期： 導入期用治験薬 (プラセボ) を 1 日 1 回朝食前に 1 週間経口投与した。</p> <p>治療期： 無作為に割り付けられた治療期用治験薬 (本剤 10mg、20mg、プラセボ) を 1 日 1 回 朝食前に 2 週間経口投与した。</p>
評価項目	<p><有効性評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ●主要評価項目 治療期 2 週目における総鼻症状スコア (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 <ul style="list-style-type: none"> ・ 総鼻症状スコアの治療期各評価時期における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) のベースラインからの変化量 ・ 総合症状スコア (総鼻症状及び総眼スコアの合計) 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) のベースラ インからの変化量 ・ 日常生活の支障度スコア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) のスコアの比較 ・ 患者の全般的印象 ・ 医師の全般的印象 ・ QOL (JRQLQ) の比較

評価項目	<安全性評価項目> ・有害事象の発現（臨床検査値の異常変動を含む） ・臨床検査値、バイタルサイン <部分集団解析（10mg と 20mg の有効性の比較）> ・総鼻症状スコアのベースライン値区分（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）
------	--

<結果>

<有効性評価項目>

●主要評価項目

治療期 2 週目における総鼻症状スコア（くしゃみ、鼻汁、鼻閉及び鼻内そう痒感の合計）のベースラインからの変化量において、プラセボ群に対する本剤 10mg 群及び 20mg 群の優越性が検証された（いずれも $p < 0.001$ 、最小二乗平均：ベースラインを共変量、投与群及び年齢区分を因子とした ANCOVA モデル）。

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

項目	統計量	投与群		
		本剤 10mg	本剤 20mg	プラセボ
ベースライン ^{a)}	例数	298	300	302
	平均値（標準偏差）	9.57 (2.37)	9.76 (2.39)	9.56 (2.45)
治療期 2 週目 ^{b)}	例数	296	298	301
	平均値（標準偏差）	7.69 (2.71)	7.47 (2.69)	8.79 (2.66)
ベースラインからの変化量	例数	296	298	301
	平均値（標準偏差）	-1.86 (2.62)	-2.29 (2.79)	-0.78 (2.46)
	最小二乗平均 [95%両側信頼区間]	-1.69 [-2.02, -1.36]	-2.02 [-2.34, -1.69]	-0.60 [-0.93, -0.28]
	最小二乗平均の差 ^{c)} [95%両側信頼区間]	-1.09 [-1.47, -0.71]	-1.42 [-1.79, -1.04]	—
	ANCOVA モデルによる 群間比較（片側 p 値） ^{d)}	$p < 0.001$	$p < 0.001$	—

a) 治療期開始前 3 日間の平均値

b) 治療期 8～13 日後の 6 日間の平均値

c) 投与群、年齢区分（12～17 歳/18～64 歳）及びベースライン値を説明変数とした ANCOVA モデル

d) 10mg 群とプラセボの比較において統計学的有意差が認められた場合に 20mg 群とプラセボ群の比較を行う閉手順により多重性を調整、有意水準は片側 2.5%

●副次評価項目

a) 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）

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本剤 10mg 群及び 20mg 群共にプラセボ群に対して有意に低値を示した（いずれも $p < 0.001$ 、共分散分析）。

b) 総眼症状スコア（眼のかゆみ、流涙スコアの合計）

治療期 2 週目の総眼症状スコアの変化量は、本剤 10mg 群及び 20mg 群共にプラセボ群に対して有意な差が認められた（いずれも $p < 0.001$ 、共分散分析）。

c) 総合症状スコア（総鼻症状及び総眼スコアの合計）

治療期 2 週目の総合症状スコアの変化量は、本剤 10mg 群及び 20mg 群共にプラセボ群に対して有意に低値を示した（いずれも $p < 0.001$ 、共分散分析）。

- d) 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）
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本剤 10mg 群及び 20mg 群共にプラセボ群に対して有意に低値を示した（鼻閉の本剤 10mg 群とプラセボ群間において $p=0.004$ 、その他はいずれも $p<0.001$ 、共分散分析）。
- 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変化量（最小二乗平均）は、本剤 10mg 群及び 20mg 群共にプラセボ群に対して有意に低値を示した（それぞれ $p=0.002$ 、 $p<0.001$ 、共分散分析）。
- f) 鼻腔所見スコア（下鼻甲介粘膜の腫脹、下鼻甲介粘膜の色調、水様性分泌量、鼻汁の性状）
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、本剤 10mg 群とプラセボ群、本剤 20mg 群とプラセボ群の群間比較を 2 標本により行った結果、いずれの鼻腔所見スコアにおいても有意な差はなかった（Wilcoxon 検定）。
- g) 患者の全般的印象
プラセボ群に対し本剤 10mg 群及び 20mg 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本剤投与群で多く、治験薬の効果を実感した被験者の割合が本剤投与群で多いことが確認された。本剤 10mg 群とプラセボ群、本剤 20mg 群とプラセボ群の群間比較を 2 標本により行った結果、有意な差が認められた（いずれも $p<0.001$ 、Wilcoxon 検定）。
- h) 医師の全般的印象
プラセボ群に対し本剤 10mg 群及び 20mg 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本剤投与群で多く、治験薬の効果を実感した医師の割合が本剤投与群で多いことが確認された。本剤 10mg 群とプラセボ群、本剤 20mg 群とプラセボ群の群間比較を 2 標本により行った結果、有意な差が認められた（いずれも $p<0.001$ 、Wilcoxon 検定）。
- i) QOL (JRQLQ) の総合計スコアの群間比較
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、本剤 10mg 群及び 20mg 群共にプラセボ群に対して有意に低値を示した（いずれも $p<0.001$ 、共分散分析）。

●部分集団解析結果（10mg と 20mg の有効性の比較）

総鼻症状スコアのベースライン値区分（6 以上 8 未満/8 以上 12 未満/12 以上/14 以上）

治療期 2 週目の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均の差は、いずれの区分でも本剤 10mg 群と比較して 20mg 群で大きかった。特に重症度が最も高い区分である総鼻症状スコアのベースライン値区分 14 以上におけるベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）はそれぞれ本剤 10mg 群-2.90±2.59 及び 20mg 群-5.19±3.05、その最小二乗平均の差 [95%両側信頼区間] は-2.18 [-3.91, -0.46] であり、有意差が認められた（ $p=0.007$ 、共分散分析）。

<安全性の結果>

有害事象はプラセボ群 6.6% (20/302 例 21 件)、本剤 10mg 群 14.1% (42/298 例 47 件)、本剤 20mg 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)、本剤 10mg 群 11.1% (33/298 例 36 件)、本剤 20mg 群 11.7% (35/300 例 41 件) に認められた。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)、本剤 10mg 群 7.0% (21/298 例 21 件)、本剤 20mg 群 7.3% (22/300 例 22 件) であった。また、本剤 10mg 群では倦怠感が 1.3% (4/298 例 4 件)、本剤 20mg 群では ALT 増加、AST 増加が各 1.3% (4/300 例 4 件) であった。

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。

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「通常、12 歳以上の小児及び成人にはルパタジンとして 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて、ルパタジンとして 1 回 20mg に増量できる。」である。

②慢性蕁麻疹患者を対象とした二重盲検比較試験²⁾ (TK-041-0201 試験)

試験課題名	慢性蕁麻疹 (CU) 患者を対象とした二重盲検比較試験
目的	CU 患者を対象に、本剤 10mg、20mg 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
対象	慢性蕁麻疹患者 277 例 (本剤 10mg 群 91 例、20mg 群 92 例、プラセボ群 94 例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 12 歳以上 65 歳未満の男女 ・ 原因不明のまま、1 ヶ月以上発斑 (紅斑・膨疹) を繰り返している慢性蕁麻疹患者 ・ 治療期開始日前 3 日間のいずれの日においても総そう痒スコア (日中のかゆみスコア及び夜間のかゆみスコアの合計) が 2 点以上、かつ膨疹数のスコアが 1 点以上である者 等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 主たる病型が刺激誘発型の蕁麻疹である者 ・ 他の皮膚疾患を合併し、有効性の評価に影響すると治験責任/分担医師が判断した者 ・ 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 ・ 規定された薬剤・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 等
試験方法	<p>観察期： 1 週間無治療で症状を確認した。</p> <p>治療期： 無作為に割り付けられた治験薬 (本剤 10mg、20mg、プラセボ) を 1 日 1 回朝食前に 2 週間経口投与した。</p>
評価項目	<p><有効性評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 主要評価項目 <p>治療期 2 週目における総そう痒スコア (日中のかゆみスコア及び夜間のかゆみスコアの合計) のベースラインからの変化量</p>

評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ●副次評価項目 ・総そう痒スコアについて、治療期 2 週目を除く各評価時期のベースラインからの変化量 ・そう痒及び膨疹数スコア [MPS (日中のかゆみスコア及び夜間のかゆみスコアの平均) 及び膨疹数スコアの合計] のベースラインからの変化量 ・各症状スコア (日中のかゆみ、夜間のかゆみ、膨疹数、皮疹の持続時間) のベースラインからの変化量 ・各症状スコア、そう痒及び膨疹数スコア、総そう痒スコアの経時推移 ・患者の全般的印象 ・医師の全般的印象 ・QOL (DLQI) の比較 <安全性評価項目> ・有害事象の発現 (臨床検査値の異常変動を含む) ・臨床検査、バイタルサイン <部分集団解析 (10mg と 20mg の有効性の比較)> ・総そう痒スコアのベースライン値区分 (治療期 2 週目の総そう痒スコアのベースラインからの変化量) ・前治療薬区分 (治療期 2 週目の総そう痒スコアのベースラインからの変化量)
------	--

<結果>

<有効性評価項目>

●主要評価項目

治療期 2 週目の総そう痒スコアのベースラインからの変化量において、プラセボ群に対する本剤 10mg 群及び 20mg 群の優越性が検証された (いずれも $p < 0.001$ 、最小二乗平均: ベースラインを共変量、投与群及び年齢区分を因子とした ANCOVA モデル)。

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

項目	統計量	投与群		
		本剤 10mg	本剤 20mg	プラセボ
ベースライン ^{a)}	例数	91	91	94
	平均値 (標準偏差)	5.06 (1.12)	4.70 (1.20)	4.69 (1.26)
治療期 2 週目 ^{b)}	例数	91	90	93
	平均値 (標準偏差)	1.72 (1.54)	1.40 (1.52)	3.51 (1.82)
ベースラインからの変化量	例数	91	90	93
	平均値 (標準偏差)	-3.34 (1.63)	-3.30 (1.79)	-1.16 (1.66)
	最小二乗平均 [95%両側信頼区間]	-3.23 [-3.72, -2.74]	-3.39 [-3.87, -2.92]	-1.27 [-1.77, -0.78]
	最小二乗平均の差 ^{c)} [95%両側信頼区間]	-1.96 [-2.41, -1.50]	-2.12 [-2.58, -1.67]	—
	ANCOVA モデルによる 群間比較 (片側 p 値) ^{d)}	$p < 0.001$	$p < 0.001$	—

a) 治療期開始前 3 日間の平均値

b) 治療期 7~13 日後の 7 日間の平均値 (治療期 2 週目に 1 つも有効性の評価項目値がない場合、治療薬投与後の全ての評価値 [本登録日の 2 日後以降に得られた全ての評価値] の平均値を治療期 2 週目の値として補完した。)

c) 投与群、年齢区分 (12~17 歳/18~64 歳) 及びベースライン値を説明変数とした ANCOVA モデル

d) 10mg 群とプラセボの比較において統計学的有意差が認められた場合に 20mg 群とプラセボ群の比較を行う閉手順により多重性を調整、有意水準は片側 2.5%

●副次評価項目

a) 総そう痒スコア（日中のかゆみスコア及び夜間のかゆみスコアの合計）

総そう痒スコアのベースラインからの変化量は、治療期 3 日間、治療期 1 週間（7 日間）のいずれの評価時期においても本剤 10mg 群及び 20mg 群ともプラセボ群に対して有意に低値を示した（いずれも $p < 0.001$ 、共分散分析）。

b) そう痒及び膨疹スコア〔MPS（日中のかゆみスコア及び夜間のかゆみスコアの平均）及び膨疹数スコアの合計〕

治療期 2 週目のそう痒及び膨疹数スコアの変化量は、本剤 10mg 群及び 20mg 群ともプラセボ群に対して有意に低値を示した（いずれも $p < 0.001$ 、共分散分析）。

c) 各症状スコア（日中のかゆみ、夜間のかゆみ、膨疹数、皮疹の持続時間）

治療期 2 週目の各症状スコアの変化量は、本剤 10mg 群及び 20mg 群ともプラセボ群に対して有意に低値を示した（いずれも $p < 0.001$ 、共分散分析）。

d) 患者の全般的印象

プラセボ群に対し本剤 10mg 群及び 20mg 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 の「大変良くなった」という印象が、プラセボ群に対して本剤投与群で多く、治験薬の効果を実感した被験者の割合が本剤投与群で多いことが確認できた。本剤 10mg 群とプラセボ群、本剤 20mg 群とプラセボ群の群間比較を 2 標本により行った結果、有意な差が認められた（いずれも $p < 0.001$ 、Wilcoxon 検定）。

e) 医師の全般的印象

プラセボ群に対し本剤 10mg 群及び 20mg 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 及びスコア 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本剤投与群で多く、治験薬の効果を実感した医師の割合が本剤投与群で多いことが確認された。本剤 10mg 群とプラセボ群、本剤 20mg 群とプラセボ群の群間比較を 2 標本により行った結果、有意な差が認められた（いずれも $p < 0.001$ 、Wilcoxon 検定）。

f) QOL（DLQI）の総合スコア

治療期 2 週後又は中止時の DLQI の総合スコアの変化量は、本剤 10mg 群及び 20mg 群ともプラセボ群に対して有意差が認められた（いずれも $p < 0.001$ 、共分散分析）。

●部分集団解析結果（10mg と 20mg の有効性の比較）

a) 総そう痒スコアのベースライン値区分（区分 1：5 未満/5 以上、区分 2：2 以上 4 未満/4 以上 6 未満/6 以上）

重症度別の治療期 2 週目の総そう痒スコアのベースラインからの変化量について、本剤 10mg と 20mg の間に有意差は認められなかった。

b) 慢性蕁麻疹に対する前治療薬区分（無治療/抗ヒスタミン薬（経口）通常量以下/抗ヒスタミン薬（経口）増量、抗ヒスタミン薬（経口）通常量+他の治療薬併用、全身性ステロイド）
前治療薬区分別の治療期 2 週目の総そう痒スコアのベースラインからの変化量について、有意差は認められなかったものの、抗ヒスタミン薬の増量又は他の治療薬の併用等、通常用量の抗ヒスタミン薬ではコントロール不十分な患者において、本剤 10mg 及び 20mg 群の最小二乗平均の差〔95%両側信頼区間〕は-0.31 [-1.22, 0.61] と無治療又は通常量以下の抗ヒスタミン薬投与群に比べ、より低値を示した。

部分集団解析結果（治療期 2 週目の総そう痒スコアのベースラインからの変化量）

	区分	投与群	例数	平均値（標準偏差）	10mg 群と 20mg 群の 最小二乗平均の差 [差の 95%両側信頼区間]
総そう痒スコアのベースライン値区分 1	5 未満	10 mg 群	32	-2.74 (1.39)	0.14 [-0.52, 0.80]
		20 mg 群	45	-2.53 (1.53)	
	5 以上	10 mg 群	59	-3.67 (1.66)	-0.46 [-1.10, 0.18]
		20 mg 群	45	-4.07 (1.72)	
総そう痒スコアのベースライン値区分 2	2 以上 4 未満	10 mg 群	12	-2.50 (1.15)	0.67 [-0.38, 1.72]
		20 mg 群	19	-1.71 (1.32)	
	4 以上 6 未満	10 mg 群	58	-3.04 (1.56)	-0.45 [-1.01, 0.11]
		20 mg 群	55	-3.48 (1.53)	
	6 以上	10 mg 群	21	-4.66 (1.32)	-0.02 [-1.19, 1.16]
		20 mg 群	16	-4.58 (1.86)	
慢性蕁麻疹に対する前治療薬区分	無治療	10 mg 群	18	-2.29 (1.77)	-0.08 [-1.28, 1.13]
		20 mg 群	15	-2.10 (1.73)	
	A	10 mg 群	54	-3.72 (1.51)	-0.16 [-0.75, 0.43]
		20 mg 群	51	-3.66 (1.71)	
	B	10 mg 群	19	-3.24 (1.40)	-0.31 [-1.22, 0.61]
		20 mg 群	24	-3.29 (1.74)	

A：抗ヒスタミン薬（経口）通常量以下

B：抗ヒスタミン薬（経口）増量、抗ヒスタミン薬（経口）通常量＋他の治療薬併用、全身性ステロイド

<安全性の結果>

有害事象はプラセボ群 8.5%（8/94 例 12 件）、本剤 10mg 群 20.9%（19/91 例 27 件）、本剤 20mg 群 17.4%（16/92 例 17 件）に認められた。

副作用はプラセボ群 2.1%（2/94 例 4 件）、本剤 10mg 群 13.2%（12/91 例 17 件）、本剤 20mg 群 9.8%（9/92 例 10 件）に認められた。いずれかの群において 2%以上の発現率を示した副作用は、傾眠で、本剤 10mg 群 11.0%（10/91 例 10 件）、本剤 20mg 群 9.8%（9/92 例 9 件）であった。プラセボ群では認められなかった。なお、本剤 10mg 群及び 20mg 群の傾眠の発現率は同様であった。Grade3 以上の有害事象、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。

注）本剤の承認されている用法・用量は、「通常、12 歳以上の小児及び成人にはルパタジンとして 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて、ルパタジンとして 1 回 20mg に増量できる。」である。

2) 安全性試験

①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³⁾（TK-041-0102 試験）

試験課題名	通年性アレルギー性鼻炎（PAR）患者を対象とした長期投与試験
目的	PAR 患者を対象に、本剤の長期投与時における有効性と安全性を評価する。
試験デザイン	非盲検
対象	通年性アレルギー性鼻炎患者 72 例

主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 12 歳以上 65 歳未満の男女 ・ 過去に典型的な通年性アレルギー性鼻炎症状を示したことがあり、症状の継続が予想される者 ・ 通年性アレルギー性鼻炎の抗原に対する特異的 IgE 抗体検査結果が陽性である者 ・ 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（各鼻症状スコアの合計）が 1 日平均 6 点（合計 18 点）以上である者 <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 効果判定の妨げとなる程度の鼻疾患、感染性疾患を合併している者 ・ 非アレルギー性鼻炎を有する又は既往がある者 ・ 花粉を重複抗原としてもち、治療期開始から 12 週間以内に花粉の飛散による影響を受けると予想される者 ・ 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 ・ 規定された薬剤・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 <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	<p>導入期： 1 日 1 回プラセボを朝食前に 1 週間経口投与した。</p> <p>治療期 2 週後まで： 本剤 10mg を 1 日 1 回朝食前に 2 週間経口投与した。</p> <p>治療期 2 週後以降： 本剤 10mg を 1 日 1 回可能な限り朝食前（朝食前以外の投与も可能）に経口投与した。増量基準を満たした場合においては、1 日 1 回 20mg への増量を可能とし、最短で治療期 12 週間、12 週投与後も継続が必要な被験者については最長で治療期 52 週間まで投与した。</p> <p>20mg への増量基準 治療期開始日前 3 日間の平均をベースライン値とし、治療期 2 週間後以降において、判断時点前 6 日間の総鼻症状スコアの平均がベースライン値より 1 点以上改善していない場合には、治験責任/分担医師の判断により 1 日 1 回 20mg への増量を可能とした。なお、20mg に増量後の 10mg への減量は治験責任/分担医師の判断によるものとしたが、再度 20mg に増量する場合には、1 週間以上 10mg を投与した後に上記の増量基準を満たす場合において、増量を可能とした。</p> <p>終了基準 治療期 12 週後を越えて継続して治療期用治験薬を服用していた被験者に関して、治療期用治験薬の投与が 12 週を越えており、来院前 6 日間の総鼻症状スコアの平均、総眼症状スコアの平均が、どちらも 1 以下だった場合には、治験薬の投与を終了することができることとした。ただし、被験者が投与継続を希望した場合は、この限りでない。</p>
評価項目	<p><有効性評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ●主要評価項目 治療期 2 週目における総鼻症状スコア（くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感スコアの合計）のベースラインからの変化量 ●主な副次評価項目 <ul style="list-style-type: none"> ・ 総鼻症状スコアの治療期 52 週後までの各評価時期における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）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）の治療期 52 週までの各評価時期における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）の治療期 52 週後までの各評価時期におけるベースラインからの変化量 ・ QOL（JRQLQ）の比較

評価項目	<安全性評価項目> ・有害事象 ・臨床検査、バイタルサイン <部分集団解析> ・年齢区分（総鼻症状スコアのベースラインからの変化量） ・年齢区分（有害事象及び副作用の発現状況） <増量時の有効性解析> ・本剤 20mg へ増量した患者における総鼻症状スコアの変化
------	--

<結果>

治療期用治験薬が投与された 72 例のうち、治療期 12 週以上の長期間投与された被験者は 69 例、治療期 52 週完了例は 54 例、終了基準による治療期 12 週以上 52 週未満の終了例は 1 例、中止は 17 例であった。

<有効性評価項目>

●主要評価項目

治療期 2 週目の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は -0.64 ± 1.53 [95%信頼区間：-1.00, -0.28] であり、ベースラインに対して有意に低値を示した（ $p < 0.001$ 、対応のある t 検定）。

●副次評価項目

a) 総鼻症状スコア

2 週間後以降は増量基準に従い、1 日 1 回 20mg への増量を可能として、52 週間投与した結果、総鼻症状スコアのベースラインからの変化量の平均値は、全ての評価時期で減少していた。

また、ベースラインからの変化量の平均値は、治療期 4 週後（72 例） -0.94 [95%信頼区間：-1.36, -0.51]、治療期 12 週後（69 例） -2.06 [95%信頼区間：-2.52, -1.61]、治療期 26 週後（64 例） -2.68 [95%信頼区間：-3.24, -2.12]、治療期 52 週後（54 例） -3.47 [95%信頼区間：-4.10, -2.84] であり、ベースラインに対して、それぞれ有意に低値を示した（いずれも $p < 0.001$ 、対応のある t 検定）。

総鼻症状スコアの評価時期ごとの平均の推移は、治療期 2 週間以降も減少し、スギ花粉飛散時期における季節性アレルギー性鼻炎の影響と考えられる変動が認められたものの、おおよそ安定して推移していた。

b) 総眼症状スコア（眼のかゆみ、流涙スコアの合計）

総眼症状スコアのベースラインからの変化量の平均値は、各評価時期（治療期 2 週間、治療期 4 週後、治療期 12 週後、治療期 26 週後及び治療期 52 週後）で減少しており、その推移は、治療期 2 週間以降も減少し、スギ花粉飛散時期における季節性アレルギー性鼻炎の影響と考えられる変動が認められたものの、おおよそ安定して推移していた。

c) 総合症状スコア（総鼻症状及び総眼症状スコアの合計）

総合症状スコアのベースラインからの変化量の平均値は、全ての評価時期（治療期 2 週間、治療期 4 週後、治療期 12 週後、治療期 26 週後及び治療期 52 週後）で減少しており、その推移は、スギ花粉飛散時期における季節性アレルギー性鼻炎の影響と考えられる変動が認められたものの、おおよそ安定して推移していた。

d) 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）
各症状スコアの評価時期（治療期 2 週間、治療期 4 週後、治療期 12 週後、治療期 26 週後及び治療期 52 週後）ごとの平均の推移は、治療期 2 週間以降も減少し、その推移は、スギ花粉飛散時期における季節性アレルギー性鼻炎の影響と考えられる変動が認められたものの、おおよそ安定して推移していた。

e) QOL (JRQLQ)

JRQLQ の総合計スコアの治療期開始日からの変化量の平均値は、治療期 2 週後、治療期 12 週後、治療期 52 週後及び最終評価時の全てにおいて減少していた。

●部分集団解析結果

年齢区分（12～17 歳/18～64 歳）

治療期 2 週目、治療期 12 週後及び治療期 52 週後の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量は、全集団の結果と同様に治療期 2 週目に比べて治療期 12 週後及び治療期 52 週後の変化量が大きく、部分集団において特定の傾向はなかった。

●増量時の有効性解析結果

本剤 20mg へ増量した患者において増量後 2 週目の総鼻症状スコアは、増量前 1 週間と比較して有意な低下が認められた（ $p < 0.001$ 、対応のある t 検定）。

本剤 20mg へ増量した患者における総鼻症状スコアの変化（36 例）

	総鼻症状スコア
ベースライン	8.82 (2.11)
増量前 1 週間のベースラインからの変化量	0.12 (0.83)
増量後 2 週目のベースラインからの変化量	-1.35 (2.36)

平均値（標準偏差）

<安全性の結果>

有害事象は 66.7%（48/72 例 94 件）、副作用は 12.5%（9/72 例 9 件）に発現した。

主な有害事象は、鼻咽頭炎 40.3%（29/72 例 48 件）、傾眠 12.5%（9/72 例 9 件）、胃腸炎 4.2%（3/72 例 3 件）、血中 CPK 増加 4.2%（3/72 例 3 件）、下痢 2.8%（2/72 例 2 件）、背部痛 2.8%（2/72 例 2 件）及び湿疹 2.8%（2/72 例 2 件）であった。

副作用は、傾眠 9.7%（7/72 例 7 件）、便秘 1.4%（1/72 例 1 件）及び下痢 1.4%（1/72 例 1 件）であった。

発現率が 2%以上であった副作用の発現時期については、治療期開始後から 2 週後までは、傾眠 4.2%（3/72 例 3 件）、治療期 3 週後から治療期 12 週後までは、傾眠 5.6%（4/72 例 4 件）であったが、治療期 13 週後以降では、副作用の発現は認められなかった。

小児（12～17 歳）に発現した副作用は、傾眠 14.3%（2/14 例 2 件）のみであり、副作用の発現状況に年齢区分における傾向は認められなかった。

臨床検査値並びにバイタルサインについて、臨床的に問題となる変動や所見は認められなかった。また、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。また、治療期用治験薬開始後に投与中止に至った有害事象は認められなかった。

②皮膚疾患に伴うそう痒を対象とした長期投与試験⁴⁾ (TK-041-0202 試験)

試験課題名	皮膚疾患に伴うそう痒を対象とした長期投与試験
目的	皮膚疾患に伴うそう痒を有する患者における、本剤の有効性及び長期投与における安全性を検討すると共に、成人及び小児の薬物動態評価を行う。
試験デザイン	多施設共同、非盲検
対象	湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、慢性蕁麻疹の患者 206 例 (湿疹・皮膚炎群：132 例、皮膚そう痒症群：58 例、慢性蕁麻疹：16 例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 12 歳以上 65 歳未満の男女 ・ 主たる病型が下記の 3 疾患群いずれかに属する患者 <ol style="list-style-type: none"> 1. 湿疹・皮膚炎群 急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎等 2. 皮膚そう痒症群 全身性皮膚そう痒症、局所性皮膚そう痒症 3. 慢性蕁麻疹 ・ 治療期開始日前 3 日間のいずれの日においても総そう痒スコア（日中のかゆみスコア及び夜間のかゆみスコアの合計）が 2 点以上である者 等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 他の皮膚疾患を合併し、有効性の評価に影響すると治験責任/分担医師が判断した者 ・ コントロールされていない軽症及び中等症の気管支喘息患者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 ・ 規定された薬剤・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 等
試験方法	<p>治療期 2 週後まで： 本剤 10mg を 1 日 1 回朝食前に 2 週間経口投与した。</p> <p>治療期 2 週後以降： 本剤 10mg を 1 日 1 回可能な限り朝食前（朝食前以外の投与も可能）に経口投与した。増量基準を満たした場合には、1 日 1 回 20mg への増量を可能とし、最短で治療期 12 週間、12 週投与後も継続が必要な被験者については最長で治療期 52 週間まで投与した。</p> <p>20mg への増量基準 治療期 2 週後以降において、判断時点前 7 日間の総そう痒スコア（日中のかゆみスコア及び夜間のかゆみスコアの合計）の平均が 3 点を超過しており、かつ 7 日間のうち 4 点以上の日が 3 日間以上ある場合には、治験責任/分担医師の判断により 1 日 1 回 20mg への増量を可能とした。</p> <p>終了基準 治療期 12 週を越えて継続して治験薬を服用している被験者に関して、治験薬の投与が 12 週を越えており、来院前 7 日間の総そう痒スコアの平均が、1 点以下だった場合には、治験薬の投与を終了することができることとした。また、終了の判断に際して 1 週間以内の治験薬の休薬期間を設けることも可とした。ただし、被験者が投与継続を希望した場合は、この限りでない。</p>
評価項目	<p><有効性評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ●主要評価項目 治療期 2 週目における総そう痒スコア（日中のかゆみスコア及び夜間のかゆみスコアの合計）のベースラインからの変化量 ●主な副次評価項目 <ul style="list-style-type: none"> ・ 総そう痒スコアの治療期 52 週までの各評価時期におけるベースラインからの変化量 ・ 各症状スコア（日中のかゆみスコア及び夜間のかゆみスコア、膨疹数^{a)}、皮疹の持続時間^{a)}）の治療期 52 週までの各評価時期におけるベースラインからの変化量 <p>a) 慢性蕁麻疹患者のみ評価を行い、湿疹・皮膚炎群及び皮膚そう痒症群は、評価対象としなかった</p>

評価項目	<p><安全性評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象 ・臨床検査、バイタルサイン <p><部分集団解析></p> <ul style="list-style-type: none"> ・年齢区分、疾患群（総そう痒スコアのベースラインからの変化量） ・年齢区分（有害事象及び副作用の発現状況） <p><血漿中薬物濃度></p> <p>治療期 2 週後において、被験者 1 例当り 2 時点（投与前 0 時間及び投与後 40 分～2 時間）の採血を行い、血漿中ルパタジン濃度及びデスロラタジン濃度を測定。</p> <p><増量時の有効性解析></p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤 20mg へ増量した患者における総そう痒スコアの変化
------	---

<結果>

治験薬を投与された 206 例のうち、治療期 12 週以上の長期間投与した被験者は 172 例であり、治療期 52 週完了例は 129 例、終了基準による治療期 12 週以上 52 週未満の終了は 11 例、中止は 66 例であった。

<有効性評価項目>

●主要評価項目

治療期 2 週目の総そう痒スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は -1.24 ± 1.51 [95%信頼区間： $-1.45, -1.03$] で、総そう痒スコアはベースラインから減少していた。ベースラインに対して有意に低値を示した（ $p < 0.001$ 、対応のある t 検定）。

●副次評価項目

a) 総そう痒スコア（日中のかゆみスコア及び夜間のかゆみスコアの合計）

治療期 1 週間の総そう痒スコアのベースラインからの変化量の平均値は、 -1.00 [95%信頼区間： $-1.19, -0.81$] であり、有意な差が認められた（ $p < 0.001$ 、対応のある t 検定）。

総そう痒スコアは、治療期 1 日目からベースラインからの減少が認められ、13 日後まで継続していた。

2 週間後以降は増量基準に従い、1 日 1 回 20mg への増量を可能として、52 週間投与した結果、治療期 12 週後、治療期 26 週後及び治療期 52 週後の全ての評価時期の総そう痒スコアにおいて、ベースラインに比べて有意に低値を示した（いずれも $p < 0.001$ 、対応のある t 検定）。また、総そう痒スコアの評価時期ごとの平均の推移は、治療期 2 週後以降も減少し、治療期 8 週後以降、おおよそ安定して推移していた。

b) 各症状スコア（日中のかゆみスコア及び夜間のかゆみスコア、膨疹数、皮疹の持続時間）

各症状スコアのベースラインからの変化量は、各評価時期（治療期 1 週間、治療期 2 週目、治療期 2 週間）において全て減少した。治療期 2 週目のベースラインからの変化量では全ての症状（日中のかゆみ、夜間のかゆみ、膨疹数、皮疹の持続時間）において、ベースラインに比べて有意に低値を示した（いずれも $p < 0.001$ 、対応のある t 検定）。また、治療期 12 週後、治療期 26 週後及び治療期 52 週後の各症状スコアは、全ての症状スコアでベースラインからの減少が認められた。

なお、膨疹数及び皮疹の持続時間については慢性蕁麻疹患者のみ評価を行った。

●部分集団解析結果

- ・年齢区分（12～17歳/18～64歳）

治療期2週目の総そう痒スコアはベースラインに比べて有意に低値を示した（小児、成人それぞれ、 $p=0.008$ 、 $p<0.001$ 、対応のあるt検定）。また、治療期12週後及び治療期52週後の総そう痒スコアにおいても、小児と成人ともにベースラインより減少しており、大きな違いはなかった。

- ・疾患群（湿疹・皮膚炎群、皮膚そう痒症群、慢性蕁麻疹）

疾患別の部分集団解析における総そう痒スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、治療期2週間目及び52週後において、それぞれ湿疹・皮膚炎-1.07±1.23及び-2.63±1.45、皮膚そう痒症-1.18±1.67及び-2.50±1.87、慢性蕁麻疹-2.97±2.11及び-3.95±1.69であった。

全ての疾患群において、治療期2週目の総そう痒スコアはベースラインに比べて有意に低値を示した（いずれも $p<0.001$ 、対応のあるt検定）、治療期12週後及び治療期52週後の総そう痒スコアも全ての疾患群でベースラインより減少していた。

<参考>（追加解析）

アトピー性皮膚に伴うそう痒に対する長期投与の有効性の検討として、post hoc解析により66例への有効性と安全性を評価した結果、平均総そう痒スコアのベースラインからの減少は1週以降で有意であった。20mgへの増量集団（n=50）のベースライン平均総そう痒スコアは10mg維持投与集団（n=16）に比べて有意に高く、ベースライン平均総そう痒スコアからの変化量も増量実施までは小さかったが、12週以降の変化量に有意差はなかった。副作用及び傾眠発現率は19.7%及び15.2%であった³⁴⁾。

●増量時の有効性解析結果

本剤20mgへ増量した患者において増量後2週目の総そう痒スコアは、増量前1週間と比較して有意な低下が認められた（ $p<0.001$ 、対応のあるt検定）。

本剤20mgへ増量した患者における総そう痒スコアの変化（130例）

	総そう痒スコア
ベースライン	4.77 (0.89)
増量前1週間のベースラインからの変化量	-0.45 (0.92)
増量後2週目のベースラインからの変化量	-1.39 (1.39)

平均値（標準偏差）

<参考>（追加解析）

増量を受けた130人について、治療期3週目に増量を要した集団（n=71）では治療期5週目以降に増量を要した集団（n=59）若しくは増量の必要がなかった集団（n=76）よりも2週間目の総そう痒スコアのベースラインからの減少は有意に小さく、また、投与開始から2週間後に効果が低い患者も症状が悪化した場合にも、20mgまで増量することで同様に総そう痒スコアの減少が得られた³⁵⁾。

<安全性の結果>

有害事象の発現率は78.6% (162/206例 430件) で、副作用の発現率は18.0% (37/206例 45件) であった。主な副作用は、傾眠14.1% (29/206例 29件) 及び口渇2.4% (5/206例 5件)、肝機能検査値上昇1.0% (2/206例 2件) であった。そのほか、便秘0.5% (1/206例 4件)、倦怠感、腹部不快感、口内乾燥、感覚麻痺及び肝機能異常が各々0.5% (1/206例 1件) 認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、治験薬との因果関係が認められたものは、傾眠2例2件 (Grade1 及び Grade2)、肝機能異常1例1件 (Grade1) 及び肝機能検査値上昇2例2件 (Grade1 及び Grade2) で、これらは処置なく回復及び軽快を確認した。

治験薬の減量に至った有害事象は、治験薬との因果関係「有」の肝機能検査値上昇1例1件 (Grade1) 及び傾眠1例1件 (Grade2) であった。肝機能検査値上昇は減量後中止に至ったが、傾眠は減量後に重症度がGrade1 となり投与を継続し、その後、治験薬の服用終了にて回復した。小児 (12~17歳) に発現した副作用は、傾眠13.0% (3/23例 3件) のみであったが、成人 (18~64歳) との発現率に異なる傾向は認められなかった。

重症度がGrade4 以上又は死亡に至った有害事象は認められず、Grade3 の有害事象が4例4件認められたが、治験薬との因果関係は否定され、回復が確認された。そのうち重篤な有害事象は肛門膿瘍1例1件及び有害事象の治療に用いた薬剤による薬疹1例1件であった。その他2例2件は、血中CPK増加であった。

<血漿中薬物濃度>

治療期2週後における治験薬投与前の血漿中ルパタジン濃度 (平均値±標準偏差) は $0.23 \pm 0.18 \text{ ng/mL}$ (成人 $0.25 \pm 0.19 \text{ ng/mL}$ 、小児 $0.11 \pm 0.12 \text{ ng/mL}$) であり、最小値及び最大値より小児は成人の範囲内に分布しており、全体、成人及び小児に大きな違いはなかった。

治療期2週後における治験薬投与後の血漿中ルパタジン濃度 (平均値±標準偏差) は $4.74 \pm 3.04 \text{ ng/mL}$ (成人 $4.90 \pm 3.13 \text{ ng/mL}$ 、小児 $3.55 \pm 1.94 \text{ ng/mL}$) であり、散布図から濃度-時間の関係において成人と小児で重複した範囲で分布しており、両者の血漿中ルパタジン濃度分布は同様であることが示された。

また、デスロラタジンの血漿中濃度についても成人及び小児は同様の濃度分布を示した。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査³⁶⁾

調査目的	本剤の日常診療下における安全性及び有効性の検討 ・特に小児（12歳以上、18歳未満）及び高齢者（65歳以上）、肝機能障害、腎機能障害を有する患者集団の安全性等の評価 ・日常診療下での本剤投与時の傾眠（眠気を含む）の発現状況
対象患者	本剤の効能又は効果、用法及び用量に従って、本剤を初めて投与する患者 2,724 例 【効能又は効果】 ・アレルギー性鼻炎（1,332 例） ・蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒（1,392 例）
調査方式	中央登録方式
観察期間	症例あたりの観察期間は、投与開始から最大 12 週間 観察期間中に本剤の投与を中止した場合、中止時点までを観察期間とした。
観察時点	投与開始前、投与 1 週間後、投与 2 週間後、投与 4 週間後、投与 12 週間後、最終観察時
実施期間	登録期間：2018 年 1 月～2019 年 12 月 調査期間：2018 年 1 月～2020 年 12 月
主な調査項目	安全性（有害事象）、患者背景、治療状況、有効性

<結果>

ルパタジンの投与期間中に発現した全ての有害事象を調査した。観察期間中に有害事象が認められた場合、有害事象名、発現日、重篤性、転帰、ルパタジン投与との因果関係などを調査した。なお、ルパタジン投与との因果関係が否定できない有害事象（因果関係あり、または不明）を副作用として集計した。有害事象名は ICH 国際医薬用語集（MedDRA/J ver. 24.0）を用いて分類した。

本調査の重点調査項目として、傾眠の発現状況および高齢者における安全性を設定した。傾眠の重症度は、アメリカ睡眠学会／日本睡眠学会の睡眠時無呼吸症候群の眠気による重症度分類¹⁴⁾を参考にして判定した。

副作用および傾眠の発現割合については患者背景因子別に検討した。

①副作用発現状況

安全性解析対象症例 2,724 例中、副作用は 129 例（いずれも非重篤）に認められ、副作用発現割合は 4.74%であった。

副作用種類別では、「傾眠」が 100 例と最も多く、次いで「倦怠感」及び「口渇」が 7 例認められた。使用上の注意から予測できない副作用としては、「甲状腺機能亢進症」及び「幻覚」が各 1 例認められた。

副作用発現一覧

	全体	アレルギー性鼻炎	蕁麻疹、皮膚疾患に伴うそう痒
安全性解析対象症例数	2724	1332	1392
副作用の発現症例数	129	63	66
副作用の発現割合 (%)	4.74	4.73	4.74

副作用の種類 (器官別大分類/基本語)	副作用の種類別発現症例数 (発現割合)					
	全体		アレルギー性鼻炎		蕁麻疹、皮膚疾患に伴うそう痒	
神経系障害	102	(3.74)	53	(3.98)	49	(3.52)
傾眠	100	(3.67)	53	(3.98)	47	(3.38)
浮動性めまい	2	(0.07)	0	(0.00)	2	(0.14)
頭痛	1	(0.04)	1	(0.08)	0	(0.00)
一般・全身障害および投与部位の状態	15	(0.55)	8	(0.60)	7	(0.50)
倦怠感	7	(0.26)	3	(0.23)	4	(0.29)
口渇	7	(0.26)	5	(0.38)	2	(0.14)
浮腫	1	(0.04)	0	(0.00)	1	(0.07)
胃腸障害	9	(0.33)	1	(0.08)	8	(0.57)
便秘	2	(0.07)	0	(0.00)	2	(0.14)
悪心	2	(0.07)	0	(0.00)	2	(0.14)
腹部不快感	1	(0.04)	0	(0.00)	1	(0.07)
上腹部痛	1	(0.04)	0	(0.00)	1	(0.07)
下痢	1	(0.04)	0	(0.00)	1	(0.07)
口内乾燥	1	(0.04)	1	(0.08)	0	(0.00)
消化不良	1	(0.04)	0	(0.00)	1	(0.07)
内分泌障害	1	(0.04)	1	(0.08)	0	(0.00)
*甲状腺機能亢進症	1	(0.04)	1	(0.08)	0	(0.00)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(0.07)	1	(0.08)	1	(0.07)
鼻出血	1	(0.04)	0	(0.00)	1	(0.07)
口腔咽頭痛	1	(0.04)	1	(0.08)	0	(0.00)
肝胆道系障害	1	(0.04)	0	(0.00)	1	(0.07)
薬物性肝障害	1	(0.04)	0	(0.00)	1	(0.07)
精神障害	1	(0.04)	0	(0.00)	1	(0.07)
*幻覚	1	(0.04)	0	(0.00)	1	(0.07)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.04)	1	(0.08)	0	(0.00)
そう痒症	1	(0.04)	1	(0.08)	0	(0.00)

同一症例に同一事象が複数回発現した場合には、1例に集約した。

MedDRA/J version (24.0)

*は使用上の注意から予測できない副作用

②傾眠の発現状況

・傾眠の重症度

傾眠 100 例の重症度は、軽症が 75 例、中等症が 24 例であり、重症以上が 1 例であった。

・傾眠の発現時期

傾眠の発現時期は、本剤投与開始から 7 日未満が 66 例、7 日～14 日が 17 例、15 日～28 日が 12 例、29 日～56 日が 4 例、85 日以上が 1 例であった。

本剤投与開始から発現までの日数が 7 日未満の症例が半数以上 (66/100 例) を占めており、うち 50 例は投与開始 2 日目までに発現した。

・傾眠発現時の投与量

傾眠発現時の本剤の投与量別の内訳は、10mg が 93 例、20mg が 7 例であった。

・傾眠発現時の処置と転帰

傾眠 100 例のうち、投与中止、減量または休薬した症例は 72 例であり、転帰は不明 1 例を除いて、回復又は軽快であった。投与を継続した症例は 28 例であり、転帰は回復又は軽快 24 例、未回復 3 例、不明 1 例であった。

③高齢者及び小児での安全性

「安全性解析対象症例」2,724 例中、高齢者 (65 歳以上) は 828 例、非高齢者 (18～65 歳未満) は 1,679 例、小児 (12～18 歳未満) は 216 例、小児 (12 歳未満) は 1 例であった。年齢区分別の副作用発現割合は、高齢者 (65 歳以上) が 4.47% (37/828 例)、非高齢者 (18～65 歳未満) が 4.94% (83/1,679 例)、小児 (12～18 歳未満) が 4.17% (9/216 例) であった。高齢者における副作用の内訳は、「傾眠」22 例、「倦怠感」3 例、「浮動性めまい」及び「便秘」各 2 例、「そう痒症」、「下痢」、「悪心」、「口渇」、「口内乾燥」、「幻覚」、「消化不良」、「上腹部痛」及び「薬物性肝障害」各 1 例 (いずれも非重篤) であった。

小児 (12～18 歳未満) における副作用の内訳は、「傾眠」8 例、「倦怠感」及び「鼻出血」各 1 例 (いずれも非重篤) であった。

④肝機能障害患者及び腎機能障害患者での安全性

・肝機能障害患者

「安全性解析対象症例」2,724 例中、肝機能障害を有する患者は 30 例であった。

肝機能障害患者 30 例において、副作用は「傾眠」(非重篤) が 1 例に認められた。

・腎機能障害患者

「安全性解析対象症例」2,724 例中、腎機能障害を有する患者は 29 例であった。

腎機能障害患者 29 例において、副作用は「浮動性めまい」、「悪心」及び「傾眠」(いずれも非重篤) が各 1 例に認められた。

⑤疾患別の状況

・アレルギー性鼻炎³⁷⁾

安全性解析対象症例は1,332例のうち、女性の割合は58.1%で、小児(12歳未満)が0.1%、青年(12~17歳)が10.7%、高齢者(65歳以上)が21.5%含まれた。副作用は4.73%に認められ、重点調査項目の傾眠の発現割合は副作用の種類別で最も多く3.98%に認められた。年齢層別の安全性について、副作用発現割合は、青年期が4.90%、非高齢者(18~64歳)が4.99%、高齢者が3.85%であり、カテゴリ間で有意差を認めなかった。肝機能障害9例、腎機能障害5例において副作用は認めなかった。副作用発現時の投与量別に集計した副作用発現割合は、10mg投与時が4.72%および20mg投与時が3.64%であり、投与量の違いによる副作用発現割合に大きな差はなかった。

・蕁麻疹、皮膚疾患(湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症)に伴うそう痒³⁸⁾

安全性解析対象症例1392例のうち、女性の割合は58.8%で、小児(12~18歳未満)が5.2%、高齢者(65歳以上)が38.9%含まれた。副作用は4.74%に認められ、重点調査項目の傾眠の発現割合は副作用の種類別で最も多く、3.38%に認められた。小児および高齢者での安全性について、副作用発現割合は小児が2.74%、非高齢者(18~65歳未満)が4.89%、高齢者が4.80%であり、カテゴリ間で有意差を認めなかった。肝機能障害または腎機能障害の有無別の副作用発現割合もカテゴリ間で有意差を認めなかった。副作用発現時の投与量別に集計した副作用発現割合は、10mg投与時が4.22%および20mg投与時が5.35%であり、投与量の違いによる副作用発現割合に大きな差はなかった。

⑥疾患別の有効性

・アレルギー性鼻炎³⁷⁾

アレルギー性鼻炎全体における有効率(著効+有効の割合)は91.5%であった。すべての症状スコアは投与1週間後から改善が認められ、最終観察時まで効果が持続していた。

・蕁麻疹、皮膚疾患(湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症)に伴うそう痒³⁸⁾

蕁麻疹、そう痒を伴う皮膚疾患患者1199例における有効率(著効+有効の割合)は89.8%であった。そう痒スコアは投与1週間後から改善された。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

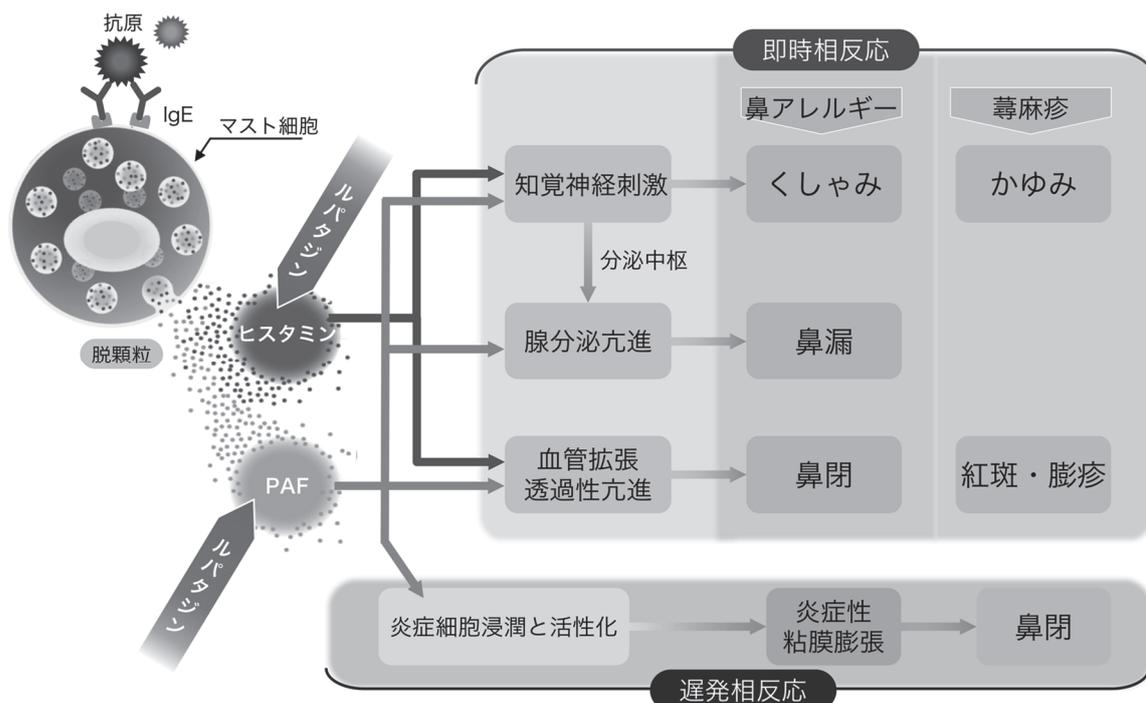
ロラタジン、デスロラタジン、エメダスチンフマル酸塩、エピナスチン塩酸塩、メキタジン、エバスタチン、セチリジン塩酸塩、レボセチリジン塩酸塩、ベポタスチンベシル酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、オロパタジン塩酸塩、ピラスチン、ケトチフェンフマル酸塩、アゼラスチン塩酸塩、オキサトミド等のヒスタミン H₁ 受容体拮抗剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ルパタジンは、N-アルキルピリジン誘導体であり、抗ヒスタミン作用を有するピペリジニル構造と抗 PAF 作用を有するルチジニル構造を併せ持つ³⁹⁾。ルパタジンは、選択的ヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用に加えて、炎症や気管支収縮等に関与するケミカルメディエーターである PAF に対する拮抗作用を併せ持っている。また、ルパタジンの代謝物のうち、デスロラタジンとその水酸化体はヒスタミン受容体に対する拮抗作用を有し、本剤の効果発現に寄与している。



ルパタジンの作用機序（概念図）⁴⁰⁾

40) Mullol, J. et al. : Allergy. 2015 ; 70(Suppl 100) : 1-24 を参考に作成

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗ヒスタミン作用⁴¹⁾

①H₁ 受容体結合試験 (*in vitro*)

モルモット小脳の膜画分を用いて H₁ 受容体への ³H-メピラミン結合に対するルパタジンの阻害活性を検討した。

ルパタジンは、モルモット小脳膜画分へのメピラミン結合を阻害し、その K_i^{app} は 26.2nM であった。また、活性代謝物であるデスロラタジンの K_i^{app} は 22.0nM であり、ルパタジンと同程度であった。

モルモット小脳膜画分における ³H-メピラミン結合阻害活性

被験物質	K _i ^{app} (nM)	
	平均値	[95%信頼区間]
ルパタジン	26.2	[19.2, 35.9]
デスロラタジン	22.0	[15.1, 32.2]
ロラタジン	196.9	[112.2, 345.3]
フェキソフェナジン	266.1	[160.6, 440.1]

②モルモット摘出回腸のヒスタミン収縮に対する作用 (*in vitro*)

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

ルパタジン及び活性代謝物であるデスロラタジンの IC₅₀ は、それぞれ 44nM、22nM であった。ヒスタミン収縮抑制作用はミゾラスチンと同程度でありフェキソフェナジンよりも強かった。

モルモット摘出回腸標本のヒスタミン収縮に対する拮抗作用

被験物質	IC ₅₀ (nM)	
	平均値	[95%信頼区間]
ルパタジン	44	[36, 55]
デスロラタジン	22	[14, 33]
ミゾラスチン	27	[13, 60]
フェキソフェナジン	210	[144, 306]

n=1~9

2) 抗 PAF 作用⁴¹⁾

① PAF 受容体結合試験 (*in vitro*)

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

ルパタジンは、ウサギ血小板、モルモットマクロファージ及びモルモット肺膜標本への WEB-2086 結合を阻害し、血小板、マクロファージ及び肺由来膜標品での本薬の Ki^{app} 値は、それぞれ 551、2123 及び 7200nM であった。

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

被験物質	Ki^{app} (nM)		
	血小板	マクロファージ	肺
ルパタジン	550.67±21.36	2123.33±433.35	7200±3915.35
ロラタジン	2836.33±175.48	—	28000±12000
WEB-2086	13.07±3.73	17.37±4.08	22.5±4.80

n=2~3 (8 濃度)

—: 実施せず

② ウサギ及びイヌにおける PAF 誘発血小板凝集阻害作用 (*in vitro*)

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

ルパタジンは、ウサギ多血小板血漿における PAF、ADP 及びアラキドン酸誘発血小板凝集において、PAF 誘発血小板凝集のみを阻害した。また、ウサギ洗浄血小板における PAF 誘発血小板凝集を濃度依存的に阻害し、 IC_{50} は $0.20 \mu M$ であった。イヌ全血における PAF 誘発血小板凝集を阻害し、その IC_{50} は $0.29 \mu M$ であった。

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

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

—: 実施せず

ウサギ洗浄血小板における PAF 誘発血小板凝集に対する阻害作用

被験物質	IC_{50} (μM)	
	平均値	[95%信頼区間]
ルパタジン	0.20	[0.17, 0.24]

イヌ全血における PAF 誘発血小板凝集に対する阻害作用

被験物質	IC_{50} (μM)	
	平均値	[95%信頼区間]
ルパタジン	0.29	[0.16, 0.51]

3) 抗アレルギー作用⁴²⁾

①ラット肥満細胞からのヒスタミン遊離抑制作用 (*in vitro*)

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

ヒスタミン遊離剤として A23187 を用いた試験では、ルパタジンは、 $10\ \mu\text{M}$ の濃度まで濃度依存的にヒスタミン遊離を抑制したが、それ以上の濃度ではヒスタミン遊離抑制率が低下した。これは、高濃度のルパタジンでは生細胞数が減少するためと考えられた。 $10\ \mu\text{M}$ 濃度のルパタジン、ロラタジン、ケトチフェン及び 2mM 濃度のクロモグリク酸二ナトリウム (DSCG) でのヒスタミン遊離抑制率はそれぞれ 55.5、67.5、39.6 及び 39.2%であった。ヒスタミン遊離剤として compound 48/80 を用いた試験では、 $10\ \mu\text{M}$ 濃度のルパタジン、ロラタジン、ケトチフェン及び 2mM 濃度の DSCG でのヒスタミン遊離抑制率はそれぞれ 18.0、4.9、14.9 及び 32.2%であった。

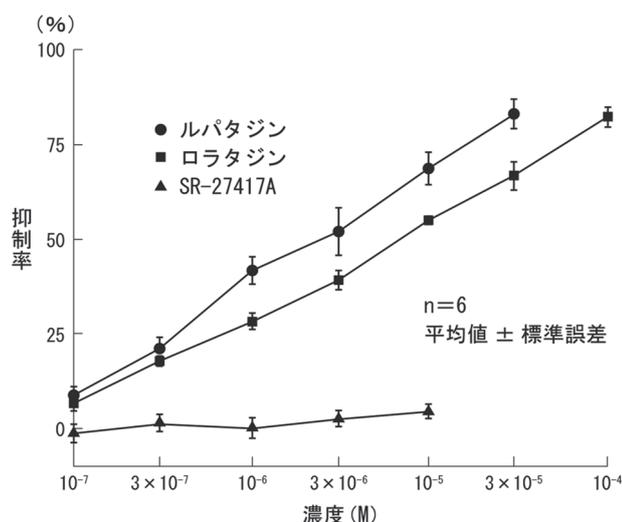
以上のことから、ルパタジンの抗アレルギー作用は単に H_1 受容体拮抗作用によるものだけではなく、肥満細胞からのヒスタミン遊離抑制も関与していることが考えられた。

②イヌ皮膚肥満細胞における脱顆粒抑制作用 (*in vitro*)

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

肥満細胞からの抗原誘発ヒスタミン遊離に対して、ルパタジン及びロラタジンは濃度依存的な抑制作用を示した。 10^{-4}M を除く全ての濃度で、ルパタジンは、ロラタジンと比較して統計学的に有意に強い抑制作用を示した (いずれも $p < 0.05$, Student's t-test)。ルパタジン及びロラタジンの IC_{50} はそれぞれ $3 \times 10^{-6}\text{M}$ 及び $1.9 \times 10^{-5}\text{M}$ であり、ルパタジンは、ロラタジンと比較して約 6 倍強い作用を示した。また、PAF 拮抗薬である SR-27417A にヒスタミン遊離抑制作用は認められなかった。

これらの結果から、ルパタジンの抗アレルギー作用には、抗 PAF 作用に起因しない肥満細胞の脱顆粒抑制作用が一部寄与しているものと考えられた。

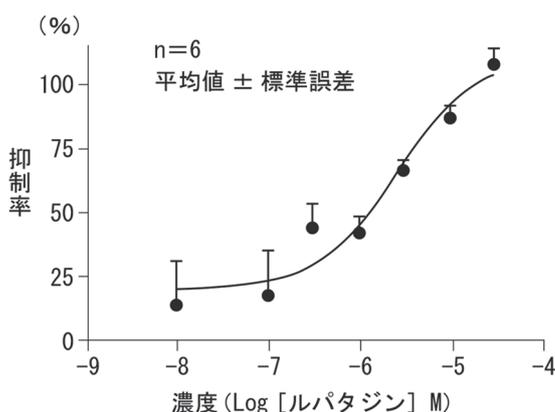


イヌ感作皮膚肥満細胞からの回虫抽出物抗原刺激によるヒスタミン遊離に対する作用

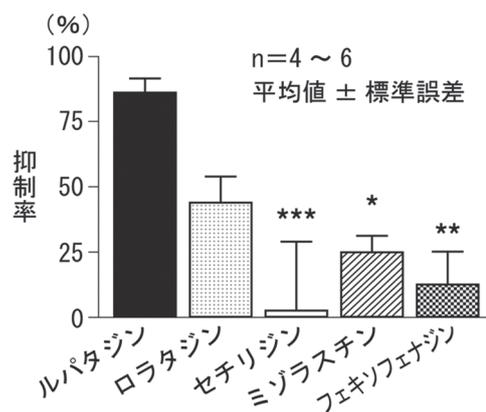
③ヒト好中球走化性反応に対する作用 (*in vitro*)

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

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



PAF 誘発好中球走化性に対するルパタジンの抑制作用

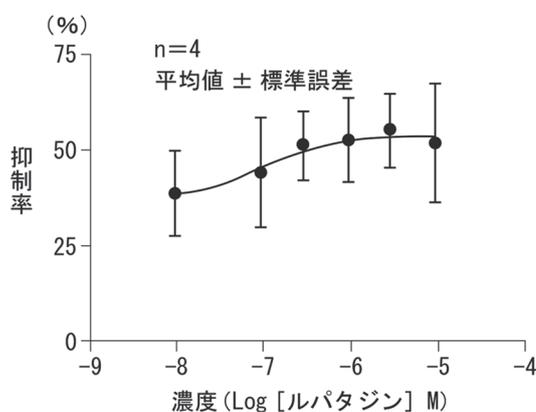


PAF 誘発好中球走化性に対する抑制作用
被験物質濃度 $10^{-5}M$ での抑制率

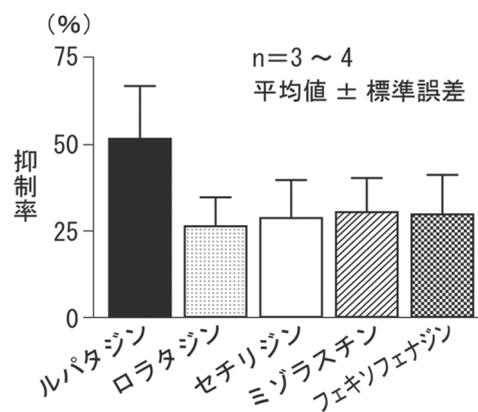
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

(ルパタジン投与群との比較、Bonferroni Multiple Comparison test)

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



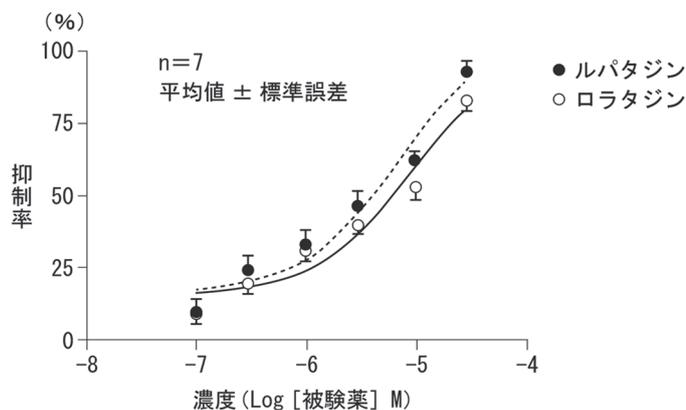
LTB_4 誘発好中球走化性に対するルパタジンの抑制作用



LTB_4 誘発好中球走化性に対する抑制作用
被験物質濃度 $10^{-5}M$ での抑制率

④ヒト肥満細胞株からの TNF- α 遊離抑制作用 (*in vitro*)

ヒト肥満細胞株 HMC-1 からの A23187 刺激による TNF- α 遊離に対する抑制作用を検討した。ルパタジン及びロラタジンは濃度依存的に TNF- α 遊離を抑制した。ルパタジン及びロラタジンにおいて試験した最高濃度 ($3 \times 10^{-5} \text{M}$) での抑制率(平均値 \pm 標準誤差)は、それぞれ $92.5 \pm 3.6\%$ 及び $82.3 \pm 3.5\%$ であった。各試験濃度でのルパタジンの TNF- α 遊離抑制率はロラタジンと比較して高い傾向が認められたが、統計学的に有意な差は認められなかった (Student's t-test)。ルパタジン及びロラタジンの IC₅₀ はそれぞれ $6.8 \times 10^{-6} \text{M}$ 及び $8.7 \times 10^{-6} \text{M}$ であった。



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

4) 抗ヒスタミン作用及び抗 PAF 作用⁴³⁾

①ラットにおけるヒスタミン及び PAF 誘発足蹠浮腫に対する作用 (*in vivo*)

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

ルパタジンは、ヒスタミン及び PAF 誘発足蹠浮腫を抑制し、その ID₃₀ はそれぞれ 1.7mg/kg 及び 5.6mg/kg であった。SCH-37370 及びエバスチンは 10mg/kg の用量でヒスタミン及び PAF 誘発足蹠浮腫を抑制した。ロラタジンは 10mg/kg の用量でヒスタミン誘発足蹠浮腫を抑制したが (69.6%)、PAF 誘発足蹠浮腫に対しては抑制作用を示さず、PAF 拮抗薬の WEB-2086 はヒスタミン誘発足蹠浮腫を抑制しなかった。

ヒスタミン及び PAF 誘発足蹠浮腫に対する作用

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

—：算出できず NT：測定せず

②ラットにおけるヒスタミン及び PAF 誘発血管透過性に対する作用 (*in vivo*)

ルパタジンのヒスタミン及び PAF 誘発血管透過性に対する作用を検討した。

ルパタジンは、ヒスタミン及び PAF 誘発血管透過性を強く抑制し、その ID₅₀ はそれぞれ 0.012mg/kg 及び 0.53mg/kg であった。ロラタジンのヒスタミン及び PAF 誘発血管透過性作用 (ID₅₀ はそれぞれ 1.38mg/kg 及び 2.36mg/kg) はルパタジンよりも弱かった。

ヒスタミン及び PAF 誘発血管透過性に対する作用

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

—：算出できず

③モルモットにおけるヒスタミン及び PAF 誘発結膜炎に対する作用 (*in vivo*)

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

ヒスタミン誘発結膜炎に対して、ルパタジンは、1~10mg/kg の経口投与においてヒスタミン誘発結膜炎を用量依存的に抑制した。ヒスタミン投与後 30 分におけるルパタジン及びロラタジンの ID₅₀ はそれぞれ 1.36mg/kg 及び 0.50mg/kg であった。

また、ルパタジンは、0.001~0.01%の点眼投与において用量依存的に結膜損傷スコアを減少させた。ヒスタミン点眼後 30 分におけるルパタジン及びロラタジンの ID₅₀ はそれぞれ 0.0016%及び 0.012%であり、ルパタジンは、ロラタジンと比較して強い作用を示した。

ヒスタミン誘発結膜炎に対する作用

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

n=4~25

ヒスタミン点眼後 30 分での結果を示す。

PAF 誘発結膜炎に対して、ルパタジンは、0.05~0.2%の点眼投与において対照群と比較して統計学的に有意な結膜炎抑制作用を示した。ルパタジン投与群のトータルスコアは 4.2 であり、対照群と比較して統計学的に有意にトータルスコアを減少させた (Kruskal-Wallis test)。

PAF 誘発結膜炎に対する作用

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

n=4~24

*p<0.05 (対照群との比較、Kruskal-Wallis test)

5) 抗アレルギー作用⁴⁴⁾

①マウスにおける能動アナフィラキシーショックに対する作用 (*in vivo*)

マウスにおける能動アナフィラキシーショックに対するルパタジンの抑制作用を検討した。ルパタジンは、アナフィラキシーショックを用量依存的に抑制し、その ID₅₀ は 4.76mg/kg であった。この作用はテルフェナジンと同程度であったが、ロラタジン、WEB-2086 及び SCH-37370 よりも弱かった。

マウスにおける能動アナフィラキシーショックに対する抑制作用

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

②ラットにおける受身皮膚アナフィラキシー（PCA）反応に対する作用（*in vivo*）

ラットにおける PCA 反応に対するルパタジンの抑制作用を検討した。

ルパタジンは、0.5～3mg/kg の用量で用量依存的に PCA 反応を抑制し、その ID₅₀ は 0.97mg/kg であり、ロラタジン（ID₅₀=2.3mg/kg）よりも強い作用を示した。

ラットにおける PCA 反応に対する作用

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

値は 2 回の実験の平均値 ± 標準誤差を示す。

③イヌにおける回虫抽出物誘発皮膚反応に対する作用（*in vivo*）

イヌにおける回虫抽出物誘発皮膚反応に対するルパタジンの作用を検討した。

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

イヌにおける回虫抽出物誘発皮膚反応に対する抑制率

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

—：試験せず n=5

④モルモットにおける卵白アルブミン誘発アレルギー性喘息に対する作用（*in vivo*）

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

ルパタジンは、10mg/kg の用量において卵白アルブミン誘発アレルギー性喘息の急性症状（呼吸困難、チアノーゼ、気管支収縮）及び死亡動物数を統計学的に有意に抑制した（Fisher's test）。ロラタジン及びセチリジンもルパタジンと同様の作用を示したが、デキサメサゾンでは呼吸困難が抑制されたのみであった。

卵白アルブミン誘発気管支喘息のアレルギー症状に対する作用

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

症状が認められた動物数/試験動物数を示す。 a) 実死亡例を含む

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

気管支肺胞洗浄液の色調は、ルパタジン投与群では全ての動物で透明であった。気管支肺胞洗浄液中の白血球数に対していずれの化合物も影響を与えなかったが、ルパタジン、ロラタジン及びデキサメサゾンは溶媒対照群と比較して好酸球%を統計学的に有意に減少させた (Dunn's test)。

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

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

値は平均値 \pm 標準誤差 (n=14~50) を示す。

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

ルパタジンは、経口投与により即時型反応 (気管支収縮及び呼吸困難) 及び遅発型反応 (好酸球遊走) の双方を抑制した。

6) 代謝物の薬理作用

ルパタジンは、ラット、イヌ及びヒトにおいて、生体内で主に CYP3A4 により数段階の酸化代謝過程を経て活性代謝物であるデスロラタジン及びヒドロキシ誘導体 (3 位、5 位及び 6 位水酸化体) に代謝される。その後、ヒトにおいては 3 位水酸化体を経て、そのグルクロン酸抱合体へと代謝され、尿中に排泄される。

モルモット小脳の膜画分を用いて H_1 受容体拮抗作用を評価した結果、デスロラタジンはルパタジンと同程度の K_{iapp} を示した⁴¹⁾。一方、3-OH デスロラタジン (3 位水酸化体)、5-OH デスロラタジン (5 位水酸化体) 及び 6-OH デスロラタジン (6 位水酸化体) の H_1 受容体に対する親和性はルパタジンよりも低かった。ヒト特有の代謝物である 3-OH デスロラタジンのグルクロン酸抱合体に H_1 受容体に対する親和性は認められなかった⁴¹⁾。 H_1 受容体拮抗作用についてモルモット摘出回腸を用いて検討した結果、デスロラタジン及び 3-OH デスロラタジンはルパタジンとほぼ同程度の抗ヒスタミン作用を示したのに対し、5-OH デスロラタジン及び 6-OH デスロラタジンの抗ヒスタミン作用はルパタジンよりも弱く、3-OH デスロラタジンのグルクロン酸抱合体に抗ヒスタミン作用は認められなかった⁴¹⁾。ウサギ多血小板血漿を用いて PAF 誘発血小板凝集阻害作用を検討した結果、代謝物の抗 PAF 作用はいずれもルパタジンよりも弱く、ルパタジンの抗 PAF 作用に対する代謝物の寄与はほとんどないと考えられた⁴⁵⁾。ラットにおけるヒスタミン及び PAF 誘発足蹠浮腫に対する作用を各代謝物の経口投与により評価した結果、デスロラタジンにおいてヒスタミン及び PAF 誘発足蹠浮腫抑制作用が認められたが、その他の代謝物における抗ヒスタミン作用及び抗 PAF 作用はルパタジンよりも弱かった⁴⁶⁾。

ルパタジン及び代謝物の薬理活性

被験物質 (10mg/kg 経口投与)	³ H-メピラミン 結合阻害活性 Ki ^{app} 値 ⁴¹⁾ (平均値 nM)	モルモット摘出 回腸のヒスタミン 収縮に対する IC ₅₀ 値 ⁴¹⁾ (平均値 nM)	PAF 誘発ウサギ 血小板凝集に対 する IC ₅₀ 値 ⁴⁵⁾ (平均値 μM)	ヒスタミン及び PAF 誘発 足蹠浮腫の抑制率 ⁴⁶⁾ (%)	
				ヒスタミン	PAF
ルパタジン	26.2	44	4.6	80.3	42.1
UR-12605	274.4	285	39.8	42.3	1.1
6-OH デスロラタジン	73.2	99	133	51.2	22.7
5-OH デスロラタジン	51.9	83	44.5	41.1	19.0
3-OH デスロラタジン	52.3	45	38.5	34.6	7.3
デスロラタジン	22.0	22	63.1	65.3	31.3
3-OH デスロラタジン のグルクロン酸抱合体	>1000	>10000	>200	—	—

— : 試験せず

(3) 作用発現時間・持続時間

1) 作用発現時間²⁴⁾

外国人成人アレルギー性鼻炎患者 45 例を対象とし、アレルゲン曝露装置 (VCC) における鼻閉及び鼻汁に対するルパタジンの効果を評価した。

本剤 10mg 又はプラセボを 8 日間反復経口投与 (14 日間のウォッシュアウト) すると共に、各期間の最終投与 (8 日目) は VCC 内でのカモガヤ (*Dactylis glomerata*) 花粉による刺激を 60 分間実施した。ルパタジンの作用は速やかに発現し、プラセボとの比較において、VCC 内曝露の 15 分時点から総鼻症状スコアを有意に減少させた (p=0.001、フリードマン検定)。

2) 作用持続時間⁸⁾

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

ヒスタミン誘発性発赤抑制率は、全ての投与用量において、ルパタジン及び活性代謝物であるデスロラタジンの血漿中濃度の上昇に対して遅れて上昇した。ルパタジン及びデスロラタジン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。ルパタジン及びデスロラタジンが定量限界付近 (<0.3ng/mL) においても 40%以上維持された。

ルパタジンフマル酸塩 10mg 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 20mg 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。

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「通常、12 歳以上の小児及び成人にはルパタジンとして 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて、ルパタジンとして 1 回 20mg に増量できる。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

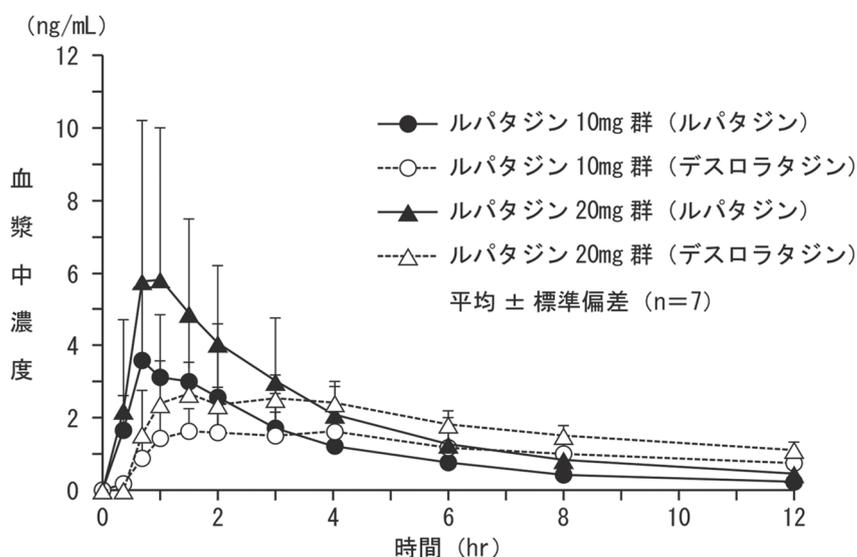
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

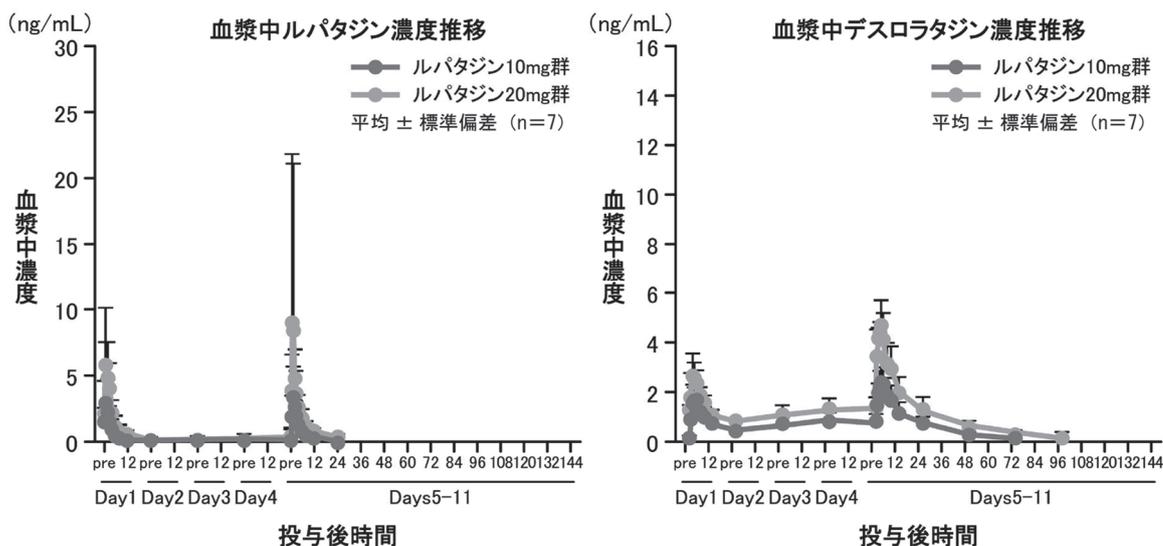
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

海外在住日本人健康成人⁶⁾

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



ルパタジン及びデスロラタジンの血漿中濃度推移 (初回投与)



ルパタジン反復経口投与時のルパタジン及びデスロラタジンの血漿中濃度推移

本剤反復経口投与時のルパタジン及びデスロラタジンの薬物動態パラメータ

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

各7例の平均値±標準偏差、n.c.:未計算

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響¹²⁾

外国人健康被験者24例(18歳以上)を対象に、空腹時又は高脂肪食(熱量:3014kJ)摂取後(非空腹時)に本剤20mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

本剤20mgを空腹時又は非空腹時経口投与した際のルパタジン及びデスロラタジンの薬物動態パラメータ

		C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng・h/mL)	t _{max} (h)
ルパタジン	空腹時	4.57±2.60	16.59±10.62	0.90±0.36
	非空腹時	4.30±2.57	20.43±10.49	1.75±1.03
	空腹時に対する比 [90%信頼区間]	0.97 [0.73, 1.27]	1.31 [1.00, 1.72]	—
デスロラタジン	空腹時	3.57±1.47	50.45±25.04	1.75±0.68
	非空腹時	3.20±1.23	47.72±22.56	2.97±1.18
	空腹時に対する比 [90%信頼区間]	0.90 [0.74, 1.08]	0.96 [0.75, 1.24]	—

24例の2期クロスオーバー試験、平均値±標準偏差

2) 薬物相互作用

①ケトコナゾール¹⁴⁾

外国人健康被験者24例を対象とし、ケトコナゾール(200mg1日1回、経口投与:国内未承認)を併用又は非併用下で、本剤20mgを1日1回7日間反復経口投与したとき、ルパタジンのC_{max}及びAUC₀₋₂₄は増加し、C_{max}比は8.2、AUC₀₋₂₄比は10.9であった。活性代謝物であるデスロラタジンにおいては、C_{max}比は0.5であり、AUC₀₋₂₄比は0.7であった。

②エリスロマイシン¹⁵⁾

外国人健康被験者 24 例を対象とし、本剤 20mg を 1 日 1 回 7 日間単独反復経口投与、エリスロマイシン 500mg を 1 日 3 回 7 日間併用経口投与及びそれぞれの投与間に 10 日間のウォッシュアウト期間を設定し、両薬剤を投与したとき、ルパタジンの C_{max} 及び AUC_{0-24} は、エリスロマイシン併用により増加し、 C_{max} 比は 2.3、 AUC_{0-24} 比は 2.9 であった。活性代謝物であるデスロラタジンにおいては、 C_{max} 比は 1.3 であり、 AUC_{0-24} 比は 1.1 であった。

③グレープフルーツジュース¹³⁾

外国人健康被験者 24 例を対象とし、グレープフルーツジュースを併用又は非併用下で本剤 10mg を 1 日 1 回単回経口投与したとき、ルパタジンの C_{max} 及び AUC_{0-168} はグレープフルーツジュース併用により増加し、 C_{max} 比は 2.8、 AUC_{0-168} 比は 4.1 であった。また、活性代謝物であるデスロラタジンにおいては、 C_{max} 比は 1.0、 AUC_{0-168} 比は 0.9 であった。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ルパタジン及び活性代謝物であるデスロラタジンの薬物動態パラメータをノンコンパートメント解析により算出した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数⁵⁾

外国人健康被験者 45 例に本剤 10mg を単回経口投与したとき、消失速度定数は、0.1485[0.1250, 0.1721] h^{-1} (平均値 [95%信頼区間]) であった。

(4) クリアランス⁵⁾

外国人健康被験者 45 例に本剤 10mg を単回経口投与したとき、見かけの全身クリアランスは、1035.75 [862.13, 1209.38] L/h (平均値 [95%信頼区間]) であった。

(5) 分布容積⁵⁾

外国人健康被験者 45 例に本剤 10mg を単回経口投与したとき、見かけの分布容積は、7567.27 [6549.47, 8585.08] L (平均値 [95%信頼区間]) であった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

(1) バイオアベイラビリティ¹⁰⁾

外国人健康男性被験者 6 例に、¹⁴C-ルパタジンフマル酸塩 51mg (ルパタジン 40mg に相当) を単回経口投与したとき、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 2.3%であった。

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「通常、12歳以上の小児及び成人にはルパタジンとして1回10mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じて、ルパタジンとして1回20mgに増量できる。」である。

(2) 吸収部位¹⁰⁾

外国人健康男性被験者 6 例に、¹⁴C-ルパタジンフマル酸塩 51mg (ルパタジン 40mg に相当) を単回経口投与したとき、34.6%の放射能が尿中に回収され、少なくとも投与用量の3分の1が消化管から吸収されることが示唆された。

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「通常、12歳以上の小児及び成人にはルパタジンとして1回10mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じて、ルパタジンとして1回20mgに増量できる。」である。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考：動物でのデータ⁴¹⁾>

モルモットにルパタジンを経口投与し、小脳及び肺の H₁ 受容体へのルパタジンの結合量を測定した結果、ルパタジンは小脳及び肺 H₁ 受容体に用量依存的に取り込まれた。占有率は、肺において 0.156mg/kg で約 70%、0.312mg/kg で 80~90%であったが、小脳においては 0.156mg/kg で取り込みは認められず、0.625mg/kg では約 25%であった。このことから、ルパタジンは経口投与後、脳への移行が少ないことが示された。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：動物でのデータ⁴⁸⁾>

ラットの胚・胎児発生に関する試験において、ルパタジンの 25mg/kg 投与で軽度の胎児毒性が見られ、120mg/kg 投与では胎児発育遅延、骨化遅延及び胚・胎児死亡数の増加が観察された。このことから、胚・胎児発生及び胚毒性に関する無毒性量は 5mg/kg/day とされ、母動物の血漿中ルパタジンやその代謝物の一部が胎盤を通過する可能性は否定できないと考えられた。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考⁴⁹⁾>

本剤の乳汁移行性について、直接の検討は行っていないが、ルパタジンに構造が類似するロラタジンでは、外国人健康人授乳婦 6 例にロラタジンカプセル 40mg を空腹時に単回経口投与したとき、少量のロラタジン及び活性代謝物であるデスロラタジンが母乳中に検出され、投与後 48 時間までの移行率は 0.03%であったことが報告されている。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：動物でのデータ⁵⁰⁾>

雌雄白色ラットに¹⁴C-ルパタジンフマル酸塩を2mg/kgの用量で経口投与したときの投与後6時間における放射能は、消化管を除き肝臓及び腎臓に高い濃度で分布した。検討したその他の組織・臓器中放射能濃度は、眼、脳(雄)、精巣及び骨(雄)を除き、血液中放射能濃度に比べ高かった。放射能の臓器・組織からの消失は、血漿中からの消失と同等若しくは、より速く、特に放射能の残留性を示す臓器・組織は見られなかった。

雌雄白色ラットにおける放射能の体内分布

組織/臓器	放射能濃度 (ng-eq./g) ^{a)}					
	雄			雌		
	0.5 時間	6 時間	24 時間	0.5 時間	6 時間	24 時間
副腎	266.5 ± 101.2	558.3 ± 76.6	40.5 ± 55.6	755.8 ± 391.4	1102.2 ± 231.1	69.9 ± 26.4
脳	20.3 ± 5.1	69.5 ± 8.0	14.5 ± 0.9	50.9 ± 29.0	114.6 ± 15.3	23.3 ± 8.5
脂肪 (腹部)	32.1 ± 18.9	106.8 ± 19.4	15.8 ± 6.4	108.8 ± 62.4	125.7 ± 7.6	13.1 ± 5.0
大腸 ^{b)}	52.6 ± 28.7	12275.1 ± 5992.8	2053.3 ± 1121.8	74.0 ± 52.3	9448.8 ± 7880.3	2542.1 ± 639.4
肝臓	2856.3 ± 811.1	2889.8 ± 126.7	388.0 ± 39.5	3996.3 ± 2006.4	2526.4 ± 386.5	194.7 ± 53.4
筋肉 (骨格筋、大 腿四頭筋)	36.2 ± 9.2	151.0 ± 9.5	20.9 ± 4.7	80.1 ± 45.7	201.9 ± 26.3	15.9 ± 3.4
唾液腺	86.2 ± 21.8	354.6 ± 14.6	34.3 ± 2.6	215.6 ± 112.5	600.9 ± 148.9	35.1 ± 7.0
精巣＋ 副睾丸	11.0 ± 3.0	107.2 ± 28.1	39.1 ± 7.4	NA	NA	NA
子宮	NA	NA	NA	119.4 ± 58.8	275.9 ± 87.1	25.3 ± 10.5
血液	34.7 ± 9.8	113.0 ± 8.0	24.0 ± 3.3	91.7 ± 52.4	100.6 ± 28.1	13.6 ± 5.2
盲腸 ^{b)}	42.2 ± 29.4	35319.8 ± 6052.2	1810.7 ± 1112.7	53.5 ± 34.0	40616.2 ± 12656.6	1106.4 ± 188.8
ハーダー腺	77.5 ± 28.8	964.5 ± 112.6	317.9 ± 99.1	210.0 ± 122.8	1716.2 ± 107.4	363.7 ± 84.7
小腸 ^{b)}	11210.5 ± 3282.6	14573.5 ± 1564.1	624.8 ± 253.9	15475.1 ± 6725.5	11130.5 ± 1223.6	332.1 ± 139.5
肺 ^{c)}	179.3 ± 52.8	701.4 ± 62.8	80.4 ± 22.4	532.0 ± 145.5	1425.7 ± 497.5	69.3 ± 12.1
卵巣	NA	NA	NA	384.3 ± 250.7	530.0 ± 109.0	40.7 ± 5.0
脾臓	171.0 ± 50.8	437.8 ± 51.3	123.4 ± 185.0	498.2 ± 288.0	1040.3 ± 269.6	52.0 ± 6.8
胸腺	41.1 ± 9.6	217.8 ± 16.4	21.0 ± 2.4	107.6 ± 57.3	402.6 ± 54.5	27.5 ± 6.9
骨 (両大腿骨)	30.6 ± 10.2 ^{e)}	114.1 ± 10.8	11.1 ± 4.5	62.8 ± 34.6	176.0 ± 27.0	2.1 ± 2.3
眼	18.0 ± 10.1	67.5 ± 4.3	4.4 ± 9.7	32.3 ± 22.7	86.8 ± 12.6	11.3 ± 10.3
心臓	85.4 ± 22.7	238.8 ± 11.8	41.9 ± 4.5	224.6 ± 125.0	301.7 ± 56.2	35.6 ± 9.1
腎臓	270.9 ± 78.8	663.6 ± 43.6	110.8 ± 9.6	523.7 ± 273.6	987.2 ± 195.9	77.3 ± 20.5
リンパ節 (腸間膜)	182.2 ± 4.8 ^{f)}	254.8 ± 46.0	28.2 ± 6.5	354.2 ± 192.1	316.9 ± 115.6	32.6 ± 4.4 ^{e)}
膵臓	197.7 ± 52.6	504.1 ± 72.6	40.1 ± 3.3 ^{e)}	490.1 ± 234.4	763.8 ± 238.9	34.4 ± 12.2
胃 ^{b)}	71658.5 ± 11308.0	7645.6 ± 4896.3	822.5 ± 955.6	80856.5 ± 20977.7	2272.5 ± 725.1	149.2 ± 185.8
甲状腺＋ 副甲状腺	205.7 ± 123.1	357.7 ± 94.9	52.4 ± 117.2	311.1 ± 218.9 ^{e)}	455.3 ± 32.9	BLQ ^{d)}
皮膚＋ 屍体	44.9 ± 15.6	129.2 ± 7.9	18.6 ± 2.3	97.0 ± 33.2	190.2 ± 29.9	15.0 ± 3.2

値は雌雄各 n=5 の平均 ± 標準偏差を示す。NA：該当なし

a) ルパタジンフマル酸塩当量として表示。b) 内容物を含む。c) 気管及び気管支を除く。d) 5 例全て定量下限未満であった。

e) n=4 f) n=3

(6) 血漿蛋白結合率⁴⁷⁾

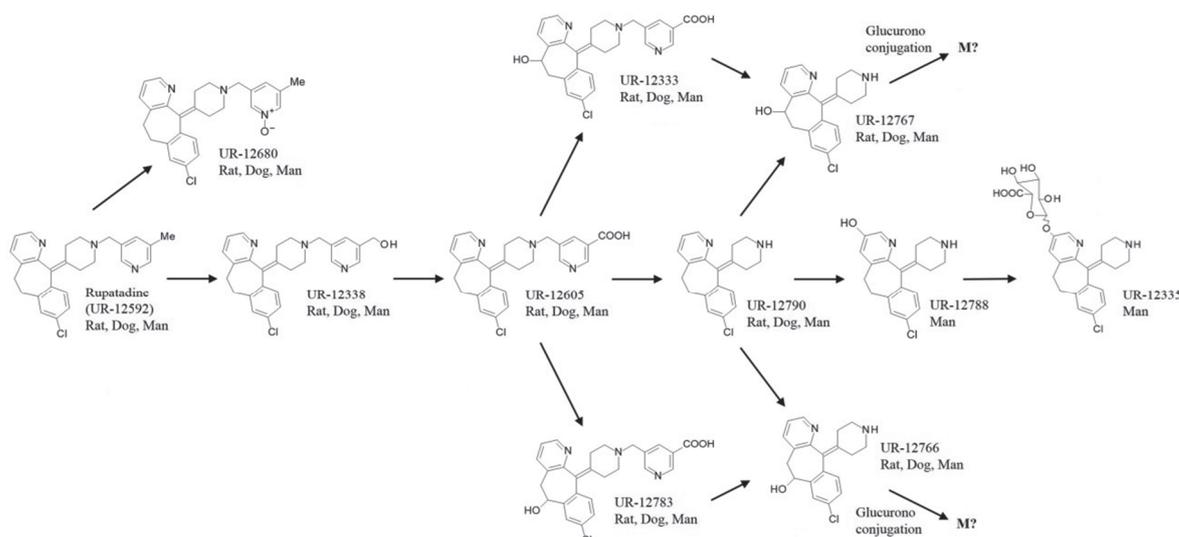
ルパタジンフマル酸塩 1~500ng/mL の濃度範囲において、ヒト血漿タンパク結合率及び PBS 40g/L に希釈したヒト血清アルブミンに対する血漿タンパク結合率はそれぞれ 98.4~98.8%及び 97.6~98.3%であった (*in vitro*)。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路¹⁰⁾

外国人健康男性被験者 6 例に ¹⁴C-ルパタジン水溶液 (ルパタジンとして 40mg に相当) を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ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検討した。

ルパタジンのヒトでの主要な代謝経路として、ピペリジンのメチル基のカルボン酸への酸化、三環系の 3 位、5 位及び 6 位のヒドロキシル化、及びピペリジンの N-脱アルキル化の異なる酸化過程が同定されている。ルパタジンの主要代謝物は、UR-12790 (デスロラタジン)、UR-12788 (デスロラタジンの 3 位水酸化体 : 3-OH デスロラタジン)、UR-12335 (3-OH デスロラタジンの O-グルクロン酸抱合体)、UR-12766 (デスロラタジンの 6 位水酸化体 : 6-OH デスロラタジン)、UR-12767 (デスロラタジンの 5 位水酸化体 : 5-OH デスロラタジン) 及び UR-12783 (便中で最も多い成分) であった。3 位が水酸化された代謝物 3-OH デスロラタジンの場合、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。



ルパタジンの推定代謝経路

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「通常、12 歳以上の小児及び成人にはルパタジンとして 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて、ルパタジンとして 1 回 20mg に増量できる。」である。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

ヒト CYP 分子種発現系ミクロソームを使用した *in vitro* 試験において、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可能性が示唆された⁵¹⁾。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⁵²⁾。

ルパタジンは、CYP2B6、CYP4A、CYP2C9 及び CYP2A6 活性に影響を与えなかったが、CYP3A4 及び CYP2D6 は、ルパタジンにより有意に阻害された (*in vitro*)⁵³⁾。

ヒト肝細胞を使用した *in vitro* 試験において、ルパタジンの、高濃度 (10 μ M、CYP3A4 については 1 μ M 及び 10 μ M) 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 10mg 投与時の血漿中濃度では肝臓において CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 誘導リスクは低いと考えられた (*in vitro*)⁵⁴⁾。

一方、CYP3A4 については、ルパタジン 5 日間の反復投与時に併用投与したミダゾラムの血中濃度に減少が認められなかった¹⁸⁾ ため、CYP3A4 の誘導リスクは低いと考えられた。

これらのことから、ルパタジンは、一部 CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19 で代謝されるものの、主として CYP3A4 で代謝されることが示唆された。

また、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 μ M 及び UGT2B7 で 39.8 μ M であった (*in vitro*)⁵⁵⁾。

生体においては、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⁵⁵⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合¹⁰⁾

外国人健康男性被験者 6 例を対象とし、¹⁴C-ルパタジンフマル酸塩水溶液 (ルパタジンとして 40mg に相当) を単回経口投与したとき、最初の 24 時間において、19.96%が尿中に、7.90%が糞便中に排泄され、投与量の 3 分の 1 以上が消化管から吸収されることが示された。

また、尿中及び糞便中の未変化体は投与放射能の 1%未満であった。

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

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「通常、12 歳以上の小児及び成人にはルパタジンとして 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて、ルパタジンとして 1 回 20mg に増量できる。」である。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ルパタジンは、体内吸収後その多くが代謝され、未変化体としての排泄量は、投与量の 1%未満であった¹⁰⁾。代謝物のデスロラタジンは半減期が長く、本剤の抗ヒスタミン作用の持続性に寄与していると考えられる。その他、3-OH デスロラタジン、6-OH デスロラタジン及び 5-OH デスロラタジンも抗ヒスタミン作用を示したが、ヒト特有の代謝物である 3-OH デスロラタジンの *O*-グルクロン酸抱合体は、抗ヒスタミン作用⁴¹⁾ 及び抗 PAF 作用⁴⁵⁾ のいずれの作用も示さなかった。

7. 排泄¹⁰⁾

外国人健康男性被験者 6 例に ¹⁴C-ルパタジン水溶液 (ルパタジンとして 40mg に相当) を単回経口投与したとき、投与後 24 時間までに、投与放射能の 19.96%が尿中に、7.90%が糞中に排泄され、投与後 7 日までに、投与放射能の 95.56%が排泄され、そのうち 34.64%は尿中に、60.92%が糞中に排泄された。また、尿中及び糞中の未変化体の排泄率は投与放射能の 1%未満であった。

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「通常、12 歳以上の小児及び成人にはルパタジンとして 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて、ルパタジンとして 1 回 20mg に増量できる。」である。

8. トランスポーターに関する情報

- ルパタジンのトランスポーターであるヒト OATP1B1 及び OATP1B3 に対する阻害作用を検討した結果、ルパタジン濃度範囲 (0.02、0.07、0.2、0.6、1.8、5.5 及び 16.5 μ M) において、ルパタジンが 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 μ M で 36% (OATP1B1) 及び 55% (OATP1B3) であった。OATP1B3 の IC₅₀ は、14.35 μ M 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 IC₅₀ は算出できなかった。本試験において、ルパタジンが OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害する傾向が認められたが、その濃度範囲は、海外在住日本人健康成人に本剤 20mg 投与後の C_{max} よりも高く、臨床用量におけるルパタジンの OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害リスクはほとんどないものと考えられた (*in vitro*)⁵⁶⁾。
- 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 IC₅₀ は、MDR1 で 2.1 μ M 及び BCRP で 1.11 μ M 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 IC₅₀ を算出した結果、MDR1 で 1.67 μ M 及び BCRP で 8.94 μ M であった (*in vitro*)⁵⁷⁾。
臨床用量でのルパタジンによる MDR1 阻害は、肝臓ではほとんどないものと考えられたが、腸管における影響を完全に否定することは困難と考えられた。一方、BCRP 阻害のリスクは、肝臓及び腸管いずれの輸送においてもほとんどないものと考えられた⁵⁷⁾。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

高齢者¹¹⁾

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

本剤 10mg 反復経口投与時のルパタジン及びデスロラタジンの薬物動態パラメータ

	パラメータ	高齢 被験者	若年 被験者	高齢 被験者	若年 被験者
		1 日 (初回)		7 日	
ルパタジン	C _{max} (ng/mL)	2.52±0.99	1.54±0.72	3.24±1.03	1.99±1.17
	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	9.75±3.08	6.43±3.58	14.24±5.56	8.37±4.82
	t _{1/2} (h)	6.24±3.32*	4.04±1.57	8.71±6.23*	5.85±1.89
デスロラタジン	C _{max} (ng/mL)	1.51±0.34	1.43±0.47	2.34±1.01	1.91±0.85
	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	16.47±3.67	15.86±6.11	30.66±18.07	24.66±11.07
	t _{1/2} (h)	n.c.	n.c.	33.28±12.58	21.56±3.48

各 12 例の平均値±標準偏差、* : n=11 例、n.c. : 未計算

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症のある患者

<解説>

医薬品の一般的な注意事項として設定した。

本剤の有効成分及び添加剤に対する既往がある場合には、本剤を投与しないこと。

また、デスロラタジン及びロラタジンに対し過敏症の既往歴のある患者は、本剤に対し過敏症を示すおそれがある。

本剤は、添加剤として以下の成分を含む。

部分アルファー化デンプン、結晶セルロース、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

<効能共通>

8.1 効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。

8.2 眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう十分注意すること^{6, 21, 33)}。

<アレルギー性鼻炎>

8.3 季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考慮して、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい^{58, 59)}。

<解説>

8.1 本剤は、長期にわたり投与される可能性があるため、効果が認められないまま漫然と長期投与が行われることのないよう設定した。

8.2 国内臨床試験（季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした二重盲検比較試験¹⁾、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³⁾、慢性蕁麻疹患者を対象とした二重盲検比較試験²⁾、皮膚疾患に伴うそう痒を対象とした長期投与試験⁴⁾）における併合解析において、傾眠の副作用の発現直前投与量別発現率は、本剤 10mg 群で 7.8%（52/667 例 52 件）、本剤 20mg 群で 8.2%（46/558 例 46 件）であった。傾眠を除く神経系障害では、本剤 20mg 群において、頭痛が 0.2%（1/558 例 1 件）、浮動性めまいが 0.2%（1/558 例 1 件）、感覚鈍麻が 0.2%（1/558 例 1 件）に認められた。

外国人健康被験者 20 例を対象とした運転能力への影響に関する試験³³⁾において、本剤 10mg を単回投与した結果、本剤による運転能力への影響は認められなかったが、海外在住日本人健康被験者 27 例を対象とした認知機能への影響に関する試験⁶⁾において、本剤を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した結果、自動車運転等への影響について直接の検討はなされていないものの、本剤 20mg で視覚に関する認知能の低下及び反応潜時の延長傾向が認められた。また、外国人健康被験者 18 例を対象とした中枢作用及び末梢作用への影響に関する試験²¹⁾において、精神運動機能検査（中枢作用に関する客観的評価項目）では、プラセボと比較して、ルパタジンマル酸塩 20mg 投与後、精神運動機能の低下が認められた。

これらのことから、中枢神経抑制による影響が発現する可能性は否定できず、本剤投与中の患者には、自動車運転等の危険を伴う機械の操作には従事させないよう注意喚起するため設定した。

- 8.3 季節性のアレルギー性疾患患者に投与する際の注意事項として、アレルギー疾患治療ガイドライン⁵⁸⁾には、「花粉飛散 1～2 週間前より遊離抑制薬または新抗ヒスタミン薬で治療を開始し、季節終了まで続ける。」との記載がある。また、鼻アレルギー診療ガイドライン⁵⁹⁾には、「初期療法の開始時期は、使用する薬剤の効果発現に要する時間と、患者の例年の飛散花粉に対する過敏性を念頭において、第 2 世代抗ヒスタミン薬、抗ロイコトリエン薬、鼻噴霧用ステロイド薬は花粉飛散予測日または症状が少しでも現れた時点で開始し、その他の薬剤では飛散予測日の 1 週間前をめどに治療を始める。」との記載があり、これらを参考に設定した。

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「通常、12 歳以上の小児及び成人にはルパタジンとして 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて、ルパタジンとして 1 回 20mg に増量できる。」である。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 てんかんの既往のある患者

十分な問診を行うこと。発作があらわれることがある。[11.1.2 参照]

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

活性代謝物であるデスロラタジンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。

<解説>

本剤は、未変化体での排泄はほとんどなく、CYP3A4 により速やかに活性代謝物であるデスロラタジンへ代謝され、排泄される。また、ルパタジンと類似構造を有するロラタジンを腎障害患者に単回経口投与したとき、ロラタジンの活性代謝物であるデスロラタジンの C_{max} 及び AUC が増加することが報告されている。これらの情報を参考に設定した。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

血中濃度が上昇するおそれがある。

<解説>

本剤は肝機能障害患者を対象とした試験は実施していないが、外国人健康男性被験者に単回経口投与したときの排泄率¹⁰⁾、日本人肝機能障害患者におけるCYP代謝能に関する報告⁶⁰⁾及び外国人健康被験者におけるケトコナゾールとの薬物相互作用を評価する試験での薬物動態¹⁴⁾の情報から、本剤投与時の肝機能障害患者における薬物（未変化体）曝露リスクは、健康成人と比較して、未変化体のAUCで最大で約11倍増加する可能性があるとして推定された。また、本剤の活性代謝物であるデスロラタジンのAUCが増加したと報告されている。

一方、肝機能障害患者へ本剤の最大臨床推奨用量（20mg）投与は、外国人健康被験者に本剤の最大臨床推奨用量の5倍（100mg）を投与した試験⁵⁾における薬物曝露のリスクと同程度であると推定された。本剤100mg投与時に発現した有害事象は、重度のものではなく、ほとんどが軽度（日常の活動に支障をきたさない程度）であり、安全性上懸念される知見は認められなかった。

以上より、肝機能障害患者において考えられる血中濃度の上昇に基づくリスクは、外国人健康被験者に本剤を100mg投与した試験⁵⁾結果で評価可能と考えられ、安全性上懸念される問題が発現する可能性は少ないと考えられるものの、血中濃度の上昇が予想されるため、肝機能障害患者において本剤を投与する際は、注意が必要であることから設定した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与を避けることが望ましい。動物試験（ラット）で胎児の発育遅延等が認められている⁴⁸⁾。

<解説>

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

先天奇形の発生には他の要因が大きく関与し、少数例の症例報告から本剤による影響を評価することは困難であるが、動物（ラット）において母体毒性及び胎児の発育遅延⁴⁸⁾が認められており、また、妊娠中の本剤投与に関する安全性は確立されていないことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤の投与を避けることが望ましいと考え設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳中の女性には、投与を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。本剤の活性代謝物であるデスロラタジンではヒト母乳中への移行が報告されている。

<解説>

本剤の母乳中への移行については検討されていないが、ルパタジンに構造が類似するロラタジンでは、外国人健常授乳婦 6 例にロラタジンカプセル 40mg を空腹時に単回経口投与したとき、少量のロラタジン及び活性代謝物であるデスロラタジンが母乳中に検出され、投与後 48 時間までの移行率は 0.03%であったことが報告⁴⁹⁾されていることから、授乳中の女性には、本剤の投与を避けることが望ましいと考えられた。

やむを得ず投与する場合は、授乳を避ける必要がある。

(7) 小児等

9.7 小児等

12 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

承認時までには実施された国内の臨床試験においては、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は 12 歳未満の小児における使用経験はなく、安全性が確立していないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能（肝、腎等）が低下しており、高い血中濃度が持続するおそれがある。[16.6.1 参照]

<解説>

外国人高齢被験者（64～72 歳）12 例及び外国人若年被験者（18～35 歳）12 例を対象とした、薬物動態評価試験¹¹⁾において、本剤 10mg を反復経口投与したとき、高齢被験者群での投与 7 日目のルパタジン及び活性代謝物であるデスロラタジンの C_{max} 及び AUC は若年被験者群と比較して高かったが、本剤 10mg 投与では、高齢被験者群における曝露の上昇にもかかわらず、有害事象の発現は認められなかった。

しかしながら、高齢者では一般に生理機能が低下していること等から、高齢者に対する一般的な注意喚起を行うため設定した。（「VII. 薬物動態に関する項目－10」参照）

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される^{51, 52)}。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害剤 エリスロマイシン [16.7.2 参照] ケトコナゾール等 [16.7.3 参照]	併用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	CYP3A4 阻害により本剤の代謝が阻害される。
グレープフルーツジュース [16.7.1 参照]	同時摂取により本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	
アルコール	中枢神経系に影響を与える可能性があるため、アルコールと併用する際は注意すること。	中枢神経抑制作用が増強される可能性がある。

<解説>

In vitro 試験^{51, 52)} から、ルパタジンの代謝の主要なアイソザイムは、CYP3A4 であることが確認されている。また、CYP2D6、CYP2C9 及び CYP2C19 等の CYP アイソザイムの関与も示された。

CYP3A4 阻害剤

- ・ケトコナゾールは、CYP3A4 の阻害物質であることが知られている。

外国人健康被験者 24 例を対象とし、ケトコナゾール（200mg 1 日 1 回、経口投与：国内未承認）を併用又は非併用下で、本剤 20mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、ルパタジンの C_{max} 及び AUC_{0-24} は増加し、 C_{max} 比は 8.2、 AUC_{0-24} 比は 10.9 であった。活性代謝物であるデスロラタジンにおいては、 C_{max} 比は 0.5 であり、 AUC_{0-24} 比は 0.7 であった。本剤とケトコナゾールの併用により、ルパタジンの腸管における代謝及び肝臓における代謝のいずれも阻害し、ルパタジンの曝露を約 10 倍増加させ、代謝物（デスロラタジン及び 3-OH デスロラタジンと 3-OH デスロラタジンの *O*-グルクロン酸抱合体の合計である総 OH デスロラタジン）の曝露を低下させた¹⁴⁾。

- ・エリスロマイシンは、ケトコナゾールよりも低い CYP3A4 阻害活性を示す。

外国人健康被験者 24 例を対象とし、本剤 20mg を 1 日 1 回 7 日間単独反復経口投与、エリスロマイシン 500mg を 1 日 3 回 7 日間併用経口投与及びそれぞれの投与間に 10 日間のウォッシュアウト期間を設定し、両薬剤を投与したとき、ルパタジンの C_{max} 及び AUC_{0-24} は、エリスロマイシン併用により増加し、 C_{max} 比は 2.3、 AUC_{0-24} 比は 2.9 であった。活性代謝物であるデスロラタジンにおいては、 C_{max} 比は 1.3 であり、 AUC_{0-24} 比は 1.1 であった。本剤とエリスロマイシンの併用により、ルパタジンの全身曝露は 2~3 倍増加し、ルパタジンの $t_{1/2}$ 及び代謝物（デスロラタジン及び 3-OH デスロラタジンと 3-OH デスロラタジンの *O*-グルクロン酸抱合体の合計である総 OH デスロラタジン）の全身曝露の有意な延長並びに上昇は示さなかった¹⁵⁾。

したがって、CYP3A4 を強く阻害する薬物との併用は注意を要する。

グレープフルーツジュース

外国人健康被験者 24 例を対象とし、グレープフルーツジュースを併用又は非併用下で本剤 10mg を 1 日 1 回単回経口投与したとき、ルパタジンの C_{max} 及び AUC_{0-168} はグレープフルーツジュース併用により増加し、 C_{max} 比は 2.8、 AUC_{0-168} 比は 4.1 であった。また、活性代謝物であるデスロラタジンにおいては、 C_{max} 比は 1.0、 AUC_{0-168} 比は 0.9 であった。

本剤 10mg とグレープフルーツジュースの併用は、ルパタジンの薬物動態パラメータである C_{max} (2.8 倍) 及び AUC_{0-168} (4.1 倍) を増加させ、グレープフルーツジュース併用による本剤の代謝阻害を否定することはできなかった¹³⁾。

したがって、CYP3A4 阻害作用を有するグレープフルーツジュースと本剤との併用は注意を要する。

アルコール

外国人健康被験者 18 例を対象とし、アルコールを併用した海外臨床試験¹⁹⁾で、本剤 10mg 投与によりアルコールの中樞神経抑制作用が増強されることはなかったが、本剤 20mg とアルコールの併用時には、認知機能及び精神運動機能の抑制が増強される可能性があることが示されたことから設定した。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー (いずれも頻度不明)

チアノーゼ、呼吸困難、血圧低下、血管浮腫等があらわれることがある。

11.1.2 てんかん (頻度不明)

[9.1.1 参照]

11.1.3 痙攣 (頻度不明)

11.1.4 肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明)

AST、ALT、 γ -GTP、Al-P、LDH、ビリルビン等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

<解説>

11.1.1 本剤の投与対象となる患者が、アレルギー性疾患を有する患者であること等を踏まえ、本剤投与に関連し、強いアレルギー症状としてショック、アナフィラキシーを発現する可能性があることや海外において市販後で報告があることから、重大な副作用として設定した。

11.1.2、11.1.3、11.1.4 痙攣について海外において市販後で報告があること、肝機能障害について海外臨床試験において発現症例が報告されていること、また、本剤は投与後に活性代謝物であるデスロラタジンに代謝されるため、本剤と同様にデスロラタジンに代謝されるロラタジンで報告されている重大な副作用が発現する可能性があることから、これらを重大な副作用として設定した。

異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

<解説>

本剤の国内臨床試験において認められた副作用をそれぞれの発現頻度に従い記載した。
海外のみで認められている副作用は頻度不明として記載した。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内第Ⅲ相臨床試験の4試験^{1)~4)}で、認められた副作用（臨床検査値の異常変動を含む）について、以下に示す。

副作用の種類別発現頻度（国内第Ⅲ相臨床試験）

副作用発現直前の投与量	10mg	20mg	合計
調査対象例数	667例*	558例*	1059例
副作用発現例数（副作用発現率%）	73（10.9）	64（11.5）	135（12.7）
副作用発現件数	83	75	158

副作用の種類	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
胃腸障害	4	4（0.6）	4	2（0.4）	8	5（0.5）
腹部不快感	1	1（0.1）	0	0（0.0）	1	1（0.1）
便秘	2	2（0.3）	3	1（0.2）	5	2（0.2）
下痢	0	0（0.0）	1	1（0.2）	1	1（0.1）
口内乾燥	1	1（0.1）	0	0（0.0）	1	1（0.1）
一般・全身障害および投与部位の状態	11	11（1.6）	3	3（0.5）	14	14（1.3）
倦怠感	5	5（0.7）	1	1（0.2）	6	6（0.6）
末梢性浮腫	1	1（0.1）	0	0（0.0）	1	1（0.1）
口渇	5	5（0.7）	2	2（0.4）	7	7（0.7）
肝胆道系障害	1	1（0.1）	0	0（0.0）	1	1（0.1）
肝機能異常	1	1（0.1）	0	0（0.0）	1	1（0.1）
臨床検査	14	11（1.6）	18	14（2.5）	32	25（2.4）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1（0.1）	4	4（0.7）	5	5（0.5）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1（0.1）	4	4（0.7）	5	5（0.5）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	2（0.3）	0	0（0.0）	2	2（0.2）
血中尿素増加	1	1（0.1）	0	0（0.0）	1	1（0.1）
尿中ブドウ糖陽性	2	2（0.3）	2	2（0.4）	4	4（0.4）
尿中血陽性	1	1（0.1）	2	2（0.4）	3	3（0.3）
白血球数増加	1	1（0.1）	0	0（0.0）	1	1（0.1）
尿中蛋白陽性	2	2（0.3）	2	2（0.4）	4	4（0.4）
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0（0.0）	1	1（0.2）	1	1（0.1）
リンパ球形態異常	1	1（0.1）	0	0（0.0）	1	1（0.1）
尿中ウロビリノーゲン増加	1	1（0.1）	1	1（0.2）	2	2（0.2）
肝機能検査値上昇	1	1（0.1）	2	2（0.4）	3	3（0.3）
筋骨格系および結合組織障害	0	0（0.0）	1	1（0.2）	1	1（0.1）
筋痙縮	0	0（0.0）	1	1（0.2）	1	1（0.1）
神経系障害	52	52（7.8）	49	47（8.4）	101	99（9.3）
浮動性めまい	0	0（0.0）	1	1（0.2）	1	1（0.1）
頭痛	0	0（0.0）	1	1（0.2）	1	1（0.1）
感覚鈍麻	0	0（0.0）	1	1（0.2）	1	1（0.1）
傾眠	52	52（7.8）	46	46（8.2）	98	98（9.3）
皮膚および皮下組織障害	1	1（0.1）	0	0（0.0）	1	1（0.1）
発疹	1	1（0.1）	0	0（0.0）	1	1（0.1）

副作用の種類は、MedDRA/J Ver.19.1の器官別大分類（SOC）、基本語（PT）を用いて表示承認時社内集計（承認時評価資料）

*：国内臨床試験（長期投与試験）中に10mgから20mgに増量された166例を含む。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

アレルギー皮内反応を抑制するため、アレルギー皮内反応検査を実施する 3～5 日前より本剤の投与を中止すること。

<解説>

本剤投与中には、本剤の抗ヒスタミン作用及び抗アレルギー作用により、アレルギー皮内反応が抑制されるため、検査結果が誤って陰性となる可能性がある。アレルギー皮内反応検査を実施する場合は、本剤の投与を一時中断し、検査を実施すること。

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

<解説>

「PTP の誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号及び平成 8 年 4 月 18 日付日薬連発第 304 号）に基づき設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

幼若雌性ラットにルパタジンを 4 週間反復経口投与した実験で、本薬の薬理作用に起因すると考えられる卵巣重量減少、性周期（発情間期）延長等が認められた⁶¹⁾。

<解説>

幼若雌性ラットの動物試験において卵巣重量減少、性周期（発情間期）延長等が認められた⁶¹⁾ことから設定した。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験として、ルパタジンの中樞神経系、心血管系、呼吸器系、腎/泌尿器系、自律神経系、胃腸管系、血液系に対する影響及び抗コリン作用について検討し、以下の結果が得られた。

試験項目	動物種	n/群	投与経路/投与量	実験結果
中樞神経系 ⁶²⁾				
一般症状	雄性 CD-1 マウス	6	経口投与 1、10 及び 100mg/kg	いずれの用量においてもマウスの一般症状、行動及び体温に影響を及ぼさなかった。
自発運動量	雄性 CD-1 マウス	6	経口投与 1、10 及び 100mg/kg	1 及び 10mg/kg の用量ではマウスの自発運動量に影響を及ぼさなかったが、100mg/kg の用量において自発運動量の低下が認められた。
痙攣	雄性 CD-1 マウス	6	経口投与 1、10 及び 100mg/kg	いずれの用量においてもペンチレンテトラゾールで誘発される痙攣に対して影響を及ぼさず、抗痙攣作用及び痙攣誘発作用を示さなかった。
睡眠	雄性 CD-1 マウス	6	経口投与 1、10 及び 100mg/kg	ヘキソバルビタール睡眠及びエタノール睡眠に対して、いずれも 1 及び 10mg/kg の用量では睡眠時間に影響を与えなかったが、100mg/kg の用量では、睡眠時間の延長が認められた。
鎮痛作用	雄性 CD-1 マウス	6~8	経口投与 1、10 及び 100mg/kg	いずれの用量においてもライジング数に溶媒対照群との差は認められず、鎮痛作用を示さなかった。
	雄性 CD (SD) BR (VAF plus) ラット	6	経口投与 1、10 及び 100mg/kg	1、10 及び 100mg/kg の投与量において、テールフリック発現潜時に影響を与えず、鎮痛作用を示さなかった。
鎮静作用	雌雄カニ クイザル	3	経口投与 10、30 及び 90mg/kg	10mg/kg の用量では鎮静作用を示さなかったが、30 及び 90mg/kg の用量では対照としたジフェンヒドラミンと同様の鎮静作用を示した。
心血管系 ⁶³⁾				
hERG チャネル	<i>in vitro</i> (HEK293)	4~5	0.01、0.1、1、3 及び 10 μ M	濃度依存的に hERG 電流を抑制し、1 μ M 以上の濃度でテール電流を、3 μ M 以上の濃度で外向き電流を溶媒対照群と比較して統計学的に有意に抑制した (p<0.01、Student's t-test)。外向き hERG 電流に対する IC ₂₅ は 0.9 μ M であり、最大の抑制率は 45%であった。テール電流に対する IC ₂₅ 及び IC ₅₀ はそれぞれ 0.7 及び 8.1 μ M であった。
ブルキンエ線維 活動電位	<i>in vitro</i> (イヌ)	2, 6	10 ⁻⁷ ~10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁷ ~10 ⁻⁵ M の濃度において静止膜電位、活動電位振幅、最大立ち上がり速度及び活動電位持続時間 (APD ₃₀ 、APD ₅₀ 、APD ₇₀ 及び APD ₉₀) に影響を与えなかった。10 ⁻⁵ M の濃度では、低刺激頻度で APD ₅₀ の軽度の短縮が認められたが、その他のパラメータに影響は認められなかった。
	<i>in vitro</i> (イヌ)	3	10 ⁻⁷ ~10 ⁻⁵ M (低カリウム条件下)	10 ⁻⁵ M の濃度において APD ₉₀ のわずかな延長を示したが、10 ⁻⁷ 及び 10 ⁻⁶ M の濃度では心筋活動電位パラメータに影響を与えなかった。

試験項目	動物種	n/群	投与経路/投与量	実験結果
心行動態	雄性 SD ラット	4~24	静脈内投与 30mg/kg	一過性の平均血圧低下が認められたが、投与後 10 分には正常レベルまで回復した。心拍数の有意な減少が認められ (p<0.01、Dunnett's test)、投与後 10 分まで持続した。QTc 間隔及び PR 間隔への影響は認められなかった。
	雌性 Dunkin- Hartley モルモット	10	静脈内投与 30mg/kg	血圧、心拍数及び心電図への影響は認められなかった。
	雄性イヌ (ビーグル)	3	静脈内投与 0.2、2 及び 20mg/kg	0.2 及び 2mg/kg 用量では血圧及び心拍数への影響は認められなかったが、20mg/kg の用量で軽度の血圧低下、心拍数増加及び左心室内圧最大立ち上がり速度の増加が認められた。左心室内圧、末梢血流量、末梢血管抵抗及び心電図にはいずれの用量でも影響が認められなかった。
呼吸器系 ⁶⁴⁾				
呼吸器パラ メータ	雄性イヌ (ビーグル)	3	静脈内投与 0.2、2 及び 20mg/kg	20mg/kg の用量で呼吸数及び一回換気量が増加したが、投与後 30~60 分には投与前値まで回復した。
腎/泌尿器系 ⁶⁵⁾				
尿量、電解質	雄性 CD (SD) BR (VAF plus) ラット	6	経口投与 1、10 及び 100mg/kg	1 及び 10mg/kg の用量では尿量、電解質及び無機リンへの影響は認められなかったが、100g/kg の用量において投与後 3 時間で Cl ⁻ 及び K ⁺ の統計学的に有意な減少が認められ、投与後 24 時間では尿量及び無機リンの統計学的に有意な増加が認められた (p<0.01、Kruskal-Wallis test)。
自律神経系 ⁶⁶⁾				
摘出回腸	<i>in vitro</i> (モルモット)	6	0.2、2 及び 20 µg/mL	0.2、2 及び 20 µg/mL の濃度において、摘出回腸標本の自発収縮及び塩化バリウムによる収縮に影響を与えなかったが、アセチルコリン収縮を 20 µg/mL、ヒスタミン収縮を 2 µg/mL 以上の濃度で有意に抑制した。また、ヒスタミン収縮に対しては摘出回腸標本を洗浄後も抑制作用は回復せず、ヒスタミン受容体からのルパタジンの解離は遅かった。
胃腸管系 ⁶⁷⁾				
炭末輸送能	雄性 CD (SD) BR (VAF plus) ラット	6	経口投与 1、10 及び 100mg/kg	100mg/kg の用量において、小腸における炭末移動距離を減少させた。
血液系 ⁶⁸⁾				
出血時間	雄性 CD-1 マウス	6	経口投与 1、10 及び 100mg/kg	いずれの用量においてもマウスの出血時間への影響は認められなかった。
血液学的検査	雄性 NZW ウサギ	6	経口投与 1、10 及び 100mg/kg	1、10 及び 100mg/kg の用量において、軽度ではあるが統計学的に有意なヘマトクリット値の減少が認められた (p<0.05、Dunnett's test)。100mg/kg の用量では、平均赤血球ヘモグロビン濃度の上昇が認められ、単球の割合の増加が認められた。しかしながら、これらの変化は軽度であり、かつ一部のパラメータに限られていることから、いずれも生物学的に意味のある変化とは思われなかった。
抗コリン作用 ⁶⁹⁾				
中枢性	雄性 Swiss マウス	10	経口投与 100 及び 300mg/kg	フィソスチグミン投与による死亡動物数に影響を与えず、中枢性の抗コリン作用を示さなかった。
末梢性	雄性イヌ (ビーグル)	2~6	経口投与 1.25、7 及び 40mg/kg	40mg/kg の用量で、一過性の瞳孔反射及び瞳孔径の減少、並びに鼻孔及び結膜の分泌物の減少が観察され、末梢性の抗コリン作用が認められた。

(3) その他の薬理試験⁷⁰⁾

<参考情報>

ムスカリン受容体結合試験

ヒト遺伝子組換えチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて、ムスカリン受容体に対する親和性を評価した結果、M₁受容体に対するルパタジンのIC₅₀は239nM、Kiは202nM、M₂受容体に対するIC₅₀は263nM、Kiは179nM、及びM₄受容体に対するIC₅₀は330nM、Kiは147nMであり、ルパタジンの親和性はデスロラタジン [IC₅₀ (nM) は、M₁: 53、M₂: 20、M₄: 99、及びKi (nM) は、M₁: 45、M₂: 14、M₄: 44] よりも低かった。なお、M₃及びM₅受容体に対するルパタジンの親和性は認められなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁷¹⁾

ルパタジンをマウス又はラットに経口あるいは腹腔内に単回投与したところ、一般状態の変化として自発運動低下、呼吸数増加、振戦及び衰弱が見られ、一部の動物が循環・呼吸困難により死亡した。経口投与時の概略の致死量は、マウスでは雄で2000mg/kg、雌で500mg/kg超であり、ラットでは雄で2000mg/kg超、雌で2000mg/kgであった。

腹腔内投与時の概略の致死量は、マウスでは雄で500mg/kg、雌で200mg/kgであり、ラットでは雄で200mg/kg、雌で50mg/kg超であった。

(2) 反復投与毒性試験^{72, 73)}

- ・ラット 13 週間反復経口投与試験 (0、3、30 及び 120mg/kg/day) では、30mg/kg/day 以上の群の雌で白血球数及び尿量の増加、120mg/kg/day 群の雌雄で肝臓重量の増加、雄で体重増加量の減少が認められた。これらのことから無毒性量は雄で 30mg/kg/day、雌で 3mg/kg/day と判断した。
- ・ラット 26 週間反復経口投与試験 (0、3、30 及び 120mg/kg/day) では、120mg/kg/day 群で雄 1 例及び雌 5 例が死亡し、体重増加量の重度の減少及び雌雄の種々の器官に毒性学的な変化が認められた。3 及び 30mg/kg/day 群に毒性学的意義のある変化が認められていないことから、無毒性量は 30mg/kg/day と判断した。
- ・イヌ 13 週間反復経口投与試験 (0、1.25、7 及び 40mg/kg/day) では、7mg/kg/day 群の雄及び 40mg/kg/day 群の雌雄で活動性亢進、攻撃性及び不安行動が観察され、用量に伴い重症度が増加した。また、7mg/kg/day 以上の群で体重増加量の減少、腎皮質/髄質の癒痕化、腎臓重量の増加及び血中尿素窒素 (BUN) の増加並びに肝臓重量の増加が、40mg/kg/day 群でアルカリホスファターゼ (ALP) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) の増加が見られたことから、無毒性量は 1.25mg/kg/day と判断した。
- ・イヌ 26 週間反復経口投与試験 (0、1、5 及び 20mg/kg/day) では、5 及び 20mg/kg/day 群の雌雄で排尿回数の増加、活動性亢進及び異常発声、雌で振戦、呼吸促迫、過剰浅速呼吸、搔き並びにケージバーを齧る行動が見られたことから、無毒性量は 1mg/kg/day と判断した。
- ・イヌ 39 週間反復経口投与試験 (0、1.25、7 及び 40mg/kg/day) では、7 及び 40mg/kg/day 群で体重増加量の減少及び ALP の増加が、40mg/kg/day 群で肝臓の相対重量の増加が認められたことから、無毒性量は 1.25mg/kg/day と判断した。

(3) 遺伝毒性試験⁷⁴⁾

ルパタジンは、*in vitro*における細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験及びマウスリンフォーマ TK 試験、並びに *in vivo*におけるマウス小核試験のいずれの試験においても遺伝毒性を示さなかった。

(4) がん原性試験⁷⁵⁾

ルパタジンは、マウスに 78 週間混餌投与 (0、6、25 及び 100/60/40mg/kg/day) 及びラットに 104 週間混餌投与 (0、2.5、10 及び 40mg/kg/day) したがん原性試験において、がん原性は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

- ・ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する試験⁴⁸⁾では、雄に交配前 61 日から交配期間を通し剖検の前日まで、雌に交配前 14 日から交配期間を通し妊娠 17 日までルパタジンを 0、5、25 及び 120mg/kg/day の用量で経口投与したところ、親動物の毒性及び受胎への影響が雄の 120mg/kg/day 群で、雌の 25mg/kg/day 以上の群で認められた。また、胎児の発育遅延が 25mg/kg/day 以上の群で見られた。一般毒性及び受胎能に対する無毒性量は雄では 25mg/kg/day、雌では 5mg/kg/day と判断した。胎児に対する無毒性量は 5mg/kg/day と判断した。なお、120mg/kg/day までの用量で催奇形性は認められなかった。
- ・ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験⁷⁶⁾では、妊娠 6~18 日にルパタジン 0、5、25 及び 100mg/kg/day の用量で経口投与したところ、100mg/kg/day 群で母体毒性が観察されたが、胚・胎児毒性は認められなかった。5 及び 25mg/kg/day 群では、母体毒性及び胚・胎児毒性のいずれも認められなかった。母動物に対する無毒性量は 25mg/kg/day、胚・胎児発生及び催奇形性に対する無毒性量は 100mg/kg/day と判断した。
- ・ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験⁷⁷⁾では、妊娠ラットに妊娠 6 日から授乳期間を通して分娩後 20 日までルパタジンを 0、5、25 及び 120mg/kg/day の用量で経口投与したところ、25 及び 120mg/kg/day 群で母体毒性及び出生児に毒性を認めたが、5mg/kg/day 群では母体毒性又は同腹児に影響は認められなかった。
- ・新生児を用いた試験では、不純物の影響を評価した。幼若ラットに 0、4.5+0.225 (ルパタジン+不純物 A)、30+1.5 (ルパタジン+不純物 A) 及び 30 (ルパタジン単独) mg/kg/day の用量で生後 22~50 日齢まで経口投与したところ、ルパタジン投与群と不純物 A を 5%含有するルパタジン投与群の間で、毒性プロファイルに大きな違いは認められなかったが、30mg/kg/day の雌に生殖器への影響が認められた⁶¹⁾。
確認試験において雌の生殖器系で認められた変化は、休薬により回復性が示された。不純物 A の無毒性量は 1.5mg/kg/day、ルパタジンの無毒性量は 4.5mg/kg/day と判断した⁶¹⁾。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

ヒト代謝物である 3-OH デスロラタジン及び 3-OH デスロラタジンの *O*-グルクロン酸抱合体について安全性を評価した。

3-OH デスロラタジンをマウス及びラットに単回経口投与及び静脈内投与したときの毒性は低く、概略の致死量は経口投与で 2000mg/kg、静脈内投与で 50mg/kg であった⁷⁸⁾。3-OH デスロラタジン (0、3、30 及び 120mg/kg/day) を 28 日間反復経口投与した毒性試験において、特記すべき毒性所見は認められず、無毒性量は 120mg/kg/day と判断した⁷⁸⁾。

3-OH デスロラタジン及び 3-OH デスロラタジンの *O*-グルクロン酸抱合体は細菌を用いた復帰突然変異試験⁷⁹⁾ で変異原性を示さなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

(1) 製 剤：処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

(2) 有効成分：該当しない

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：ロラタジン、デスロラタジン、エメダスチンフマル酸塩、エピナスチン塩酸塩、メキタジン、エバスチン、セチリジン塩酸塩、レボセチリジン塩酸塩、ベポタスチンベシル酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、オロパタジン塩酸塩、ビラスチン、ケトチフェンフマル酸塩、アゼラスチン塩酸塩、オキサトミド等のヒスタミン H₁ 受容体拮抗剤

7. 国際誕生年月日

2001年7月4日（スペイン）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
2017年9月27日	22900AMX00962000	2017年11月22日	2017年11月27日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年間（2017年9月27日～2027年9月26日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT番号（9桁）	レセプト電算 処理システム用コード
ルパフィン錠 10mg	4490034F1022	4490034F1022	125771701	622577101

14. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：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（2017年9月27日承認、CTD2.7.3.2、2.7.6.28）[RPT016]
- 2) 社内資料：慢性蕁麻疹患者を対象とした二重盲検比較試験（2017年9月27日承認、CTD2.7.3.2、2.7.6.45）[RPT018]
- 3) 社内資料：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（2017年9月27日承認、CTD2.7.3.2、2.7.6.50）[RPT017]
- 4) 社内資料：皮膚疾患に伴うそう痒を対象とした長期投与試験（2017年9月27日承認、CTD2.7.3.2、2.7.6.51）[RPT019]
- 5) 社内資料：ルパタジンのQT/QTc間隔への影響（2017年9月27日承認、CTD2.7.3.2、2.7.6.53）[RPT006]
- 6) 社内資料：海外在住日本人健康被験者に対する反復経口投与時の薬物動態試験（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.2、2.7.6.12）[RPT001]
- 7) 社内資料：健康被験者にルパタジンの経口服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（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.1）[RPT053]
- 8) 社内資料：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（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.13）[RPT061]
- 9) 社内資料：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（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.14）[RPT062]
- 10) 社内資料：健康男性被験者に対する単回経口投与時の吸収、代謝及び排泄試験（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.2、2.7.6.15）[RPT010]
- 11) 社内資料：健康高齢被験者及び健康若年被験者に対する反復経口投与時の薬物動態を評価する第I相、非盲検試験（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.2、2.7.6.16）[RPT011]
- 12) 社内資料：健康被験者に空腹時又は非空腹時にルパタジンを単回経口投与したときの薬物動態を評価する試験（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.2、2.7.6.17）[RPT015]
- 13) 社内資料：健康被験者に対するグレープフルーツジュースとの相互作用を検討する非盲検、無作為、2群2期クロスオーバー試験（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.2、2.7.6.18）[RPT012]
- 14) 社内資料：健康被験者に対するルパタジン及びケトコナゾールを反復経口投与したときの薬物相互作用を評価する試験（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.2、2.7.6.21）[RPT014]
- 15) 社内資料：健康被験者にルパタジン及びエリスロマイシンを反復経口投与したときの薬物相互作用を評価する試験（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.2、2.7.6.19）[RPT013]
- 16) 社内資料：健康被験者にルパタジン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の評価（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.20）[RPT063]
- 17) 社内資料：健康被験者にルパタジン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の評価（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.22）[RPT064]
- 18) 社内資料：健康被験者にルパタジンとミダゾラムを絶食下で併用投与したときの薬物動態試験（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.23）[RPT065]
- 19) 社内資料：健康被験者に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の評価（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.27）[RPT068]
- 20) 社内資料：健康被験者にルパタジンを単回投与したときの用量漸増、忍容性試験（用量漸増時のヒスタミン及びPAF誘発性発赤抑制効果）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.24）[RPT066]
- 21) 社内資料：健康被験者にルパタジンフマル酸塩を単回経口投与したときの中枢及び末梢作用並びに忍容性を評価する、無作為化、二重盲検、クロスオーバー比較試験（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.2、2.7.6.26）[RPT002]
- 22) 社内資料：ルパタジンと中枢神経抑制剤の薬力学的相互作用の評価（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.57）[RPT092]
- 23) 社内資料：ルパタジンの忍容性の検討（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.55）[RPT007]
- 24) 社内資料：アレルギー性鼻炎患者にルパタジン及びプラセボを投与したときのアレルギー曝露装置における鼻閉及び鼻気流に対する効果の比較試験（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.36）[RPT076]
- 25) 社内資料：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（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.30）[RPT070]

- 26) 社内資料：慢性蕁麻疹患者にルパタジンを投与したときの有効性及び至適用量、耐用量の評価（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.46）[RPT085]
- 27) 社内資料：季節性アレルギー性鼻炎患者にルパタジン及びセチリジンを投与したときの有効性及び安全性の評価（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.33）[RPT073]
- 28) 社内資料：季節性アレルギー性鼻炎患者にルパタジン及びロラタジンを投与したときの有効性及び安全性の評価（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.34）[RPT074]
- 29) 社内資料：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及びロラタジンを投与したときの有効性及び安全性の評価（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.35）[RPT075]
- 30) 社内資料：通年性アレルギー性鼻炎患者にルパタジン、セチリジン及びプラセボを投与したときの有効性及び安全性の評価（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.43）[RPT083]
- 31) 社内資料：通年性アレルギー性鼻炎患者にルパタジンを投与したときの有効性及び安全性の評価（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.40）[RPT080]
- 32) 社内資料：慢性蕁麻疹患者にルパタジン及びプラセボを投与したときの有効性及び安全性の評価（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.47）[RPT086]
- 33) Vuurman, E. et al. : Hum Psychopharmacol. 2007 ; 22(5) : 289-297 (PMID : 17599335)
- 34) 秀道広ほか：アレルギー. 2020 ; 69(3) : 174-183
- 35) Hide, M. et al. : J Cutan Immunol Allergy. 2019 ; 2(5) : 128-134
- 36) ルパフィン錠10mg 使用成績調査 結果のご報告：帝國製薬. 2022
- 37) 大久保公裕ほか：耳鼻咽喉科臨床. 2023 ; 116(2) : 169-181
- 38) 秀道広ほか：西日本皮膚科. 2022 ; 84(4) : 351-360
- 39) Elena, C. et al. : J Med Chem. 1994 ; 37(17) : 2697-2703 (PMID : 7914928)
- 40) Mullol, J. et al. : Allergy. 2015 ; 70(Suppl 100) : 1-24 (PMID : 25491409)
- 41) 社内資料：*in vitro*試験における抗ヒスタミン及び抗PAF作用（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.1.1、2.6.2.2.1、2.6.2.2.2）[RPT020]
- 42) 社内資料：*in vitro*試験における抗アレルギー作用（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2.3）[RPT031]
- 43) 社内資料：*in vivo*試験における抗ヒスタミン及び抗PAF作用（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.1.1、2.6.2.2.4）[RPT021]
- 44) 社内資料：*in vivo*試験における抗アレルギー作用（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.1.1、2.6.2.2.5）[RPT022]
- 45) 社内資料：PAF誘発ウサギ血小板凝集に対する作用（ルパタジン代謝物）（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2.6）[RPT032]
- 46) 社内資料：ラットにおけるヒスタミン及びPAF誘発足蹠浮腫に対する作用（ルパタジン代謝物）（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2.6）[RPT033]
- 47) 社内資料：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（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.2、2.7.6.3）[RPT009]
- 48) 社内資料：胚・胎児発生に関する試験（2017年9月27日承認、CTD2.6.6.6.2）[RPT005]
- 49) Hilbert, J. et al. : J Clin Pharmacol. 1988 ; 28(3) : 234-239 (PMID : 2966185)
- 50) 社内資料：白色ラットにおける組織分布（2017年9月27日承認、CTD2.6.4.4.1）[RPT043]
- 51) 社内資料：ヒトCYP分子種発現系ミクロソームにおけるルパタジンの代謝試験（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.2、2.7.6.4）[RPT003]
- 52) 社内資料：ルパタジンの*in vitro*代謝に関するCYPの研究（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.2、2.7.6.5）[RPT004]
- 53) 社内資料：CYPの基質に対するルパタジンの阻害活性を検討する*in vitro*試験（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.6）[RPT055]
- 54) 社内資料：ルパタジンのCYP誘導作用を検討する*in vitro*試験（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.8）[RPT057]
- 55) 社内資料：ルパタジンのUGT1A1及びUGT2B7阻害作用を検討する*in vitro*試験（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.9）[RPT058]
- 56) 社内資料：ルパタジンとヒトトランスポーターとの相互作用を検討する*in vitro*試験（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.10）[RPT059]
- 57) 社内資料：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（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.11）[RPT060]
- 58) 牧野荘平：日本アレルギー学会 アレルギー疾患治療ガイドライン. 95年改訂版. 1995 ; 96-97
- 59) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会：鼻アレルギー診療ガイドライン -通年性鼻炎と花粉症-2016年版（改訂第8版）. 2015 ; 68

- 60) 大西明弘：慈恵医大誌. 2011；126(2)：71-78
- 61) 社内資料：新生児（幼若動物）を用いた確認試験（2017年9月27日承認、CTD2.6.6.6.5）[RPT008]
- 62) 社内資料：中枢神経系に及ぼす影響（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.4）[RPT035]
- 63) 社内資料：心血管系に及ぼす影響（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.4）[RPT036]
- 64) 社内資料：呼吸器系に及ぼす影響（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.4）[RPT037]
- 65) 社内資料：腎/泌尿器系に及ぼす影響（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.4）[RPT038]
- 66) 社内資料：自律神経系に及ぼす影響（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.4）[RPT039]
- 67) 社内資料：胃腸管系に及ぼす影響（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.4）[RPT040]
- 68) 社内資料：血液系に及ぼす影響（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.4）[RPT041]
- 69) 社内資料：ルパタジンの抗コリン作用（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.4）[RPT042]
- 70) 社内資料：ムスカリン受容体結合試験（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.3）[RPT034]
- 71) 社内資料：単回投与毒性試験（2017年9月27日承認、CTD2.6.6.2）[RPT044]
- 72) 社内資料：反復投与毒性試験（げっ歯類）（2017年9月27日承認、CTD2.6.6.3）[RPT045]
- 73) 社内資料：反復投与毒性試験（非げっ歯類）（2017年9月27日承認、CTD2.6.6.3）[RPT046]
- 74) 社内資料：遺伝毒性試験（2017年9月27日承認、CTD2.6.6.4）[RPT047]
- 75) 社内資料：がん原性試験（2017年9月27日承認、CTD2.6.6.5）[RPT048]
- 76) 社内資料：胚・胎児発生に関する試験（2017年9月27日承認、CTD2.6.6.6）[RPT049]
- 77) 社内資料：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（2017年9月27日承認、CTD2.6.6.6）[RPT050]
- 78) 社内資料：代謝物UR-12788の単回及び反復投与毒性試験（2017年9月27日承認、CTD2.6.6.8）[RPT051]
- 79) 社内資料：代謝物UR-12788及びUR-12335の細菌を用いた復帰突然変異試験（2017年9月27日承認、CTD2.6.6.8）[RPT052]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、スペインにて 2001 年 7 月に承認されて以来、アレルギー性鼻炎及び蕁麻疹を効能・効果として、100 カ国を超える国々で承認されている。

外国における発売状況

販売名	販売国
Urtimed	Germany
Rupafin	Albania, Algeria, Brazil, Bulgaria, Chile, Cyprus, Colombia, Ecuador, Estonia, Germany, Greece, Indonesia, Italy, Korea, Latvia, Lithuania, Peru, Philippines, Poland, Russia, Serbia, Singapore, Slovakia, Spain, Thailand, The Netherlands, Turkey, Vietnam
Rupax	Belize, Costa Rica, Dominican Rep., El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Panama
Rinialer	Angola, Benin, Burkina Faso, Cameroon, Congo Rep., Gabon, Guinea Rep., Ivory Coast, Madagascar, Mali, Malta, Mauritania, Mozambique, Niger, Portugal, Senegal, Spain, Togo
Wystamm	France
Rupall	Canada
Rupanase	South Africa, Botswana, Namibia, Mauritius, Zimbabwe
Pafinur	Italy
Rupatall	Belgium, Luxembourg
Tamalis	Czech Rep., Romania, Hungary
Repafet	Mexico
Rupatadine 10mg	UK
Alergoliber	Spain

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

- アレルギー性鼻炎
- 蕁麻疹
- 皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒

6. 用法及び用量

通常、12 歳以上の小児及び成人にはルパタジンとして 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与する。
なお、症状に応じて、ルパタジンとして 1 回 20mg に増量できる。

[外国における承認内容]

	英国
効能・効果	成人及び青少年（12 歳以上）のアレルギー性鼻炎及び蕁麻疹の対症療法
用法・用量	成人及び青少年（12 歳以上） 推奨用量：10mg（1 錠）を 1 日 1 回（食事とともに又は単独で服用する）

2024 年 6 月現在

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、英国の Summary of product characteristics (SPC) とは異なる。

本邦における使用上の注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与を避けることが望ましい。動物試験（ラット）で胎児の発育遅延等が認められている⁴⁸⁾。

9.6 授乳婦

授乳中の女性には、投与を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。本剤の活性代謝物であるデスロラタジンではヒト母乳中への移行が報告されている。

出典	記載内容
英国の SPC (2022 年 3 月)	4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Pregnancy</u> There are limited amount of data from the use of rupatadine in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development. As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of rupatadine during pregnancy. <u>Breastfeeding</u> Rupatadine is excreted in animal milk. It is unknown whether rupatadine is excreted into breast milk. A decision must be made whether to discontinue breastfeeding or to discontinue/abstain from rupatadine therapy taking into account the benefit of breastfeeding for the child and the benefit of therapy for the woman. <u>Fertility</u> There are no clinical data on fertility. Studies in animals have shown a significant reduction of fertility at exposure levels higher than those observed in humans at the maximum therapeutic dose.

(2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の記載は以下のとおりであり、英国の SPC とは異なる。

9.7 小児等

12 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
英国の SPC (2022 年 3 月)	4.2 Posology and method of administration <u>Paediatric patients</u> Rupatadine 10mg Tablets are not recommended for use in children below age 12. In children aged 2 to 11 years, the administration of rupatadine 1mg/ml oral solution is recommended.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

