

衛 研 発 第 2 3 8 2 号

平 成 1 2 年 4 月 2 4 日

厚生省医薬安全局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記のとおり報告する。

記

[販売名] ベシル酸ベポタスチン (申請時: ベシル酸ベトタスチン)、
タリオン錠 5、同 10

[一般名] ベシル酸ベポタスチン

[申請者名] 宇部興産株式会社、田辺製薬株式会社

[申請年月日] 平成 9 年 3 月 5 日

[剤型・含量] 1 錠中ベシル酸ベポタスチンとして 5mg、10mg を含有する製剤

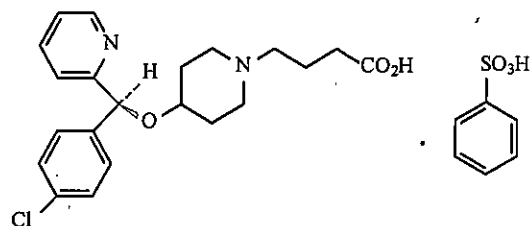
[申請区分] 医療用医薬品 (1) (新有効成分含有医薬品)

[化学構造] 別紙

[審査担当部] 審査第二部

[調査会] 新医薬品第三調査会

別紙



化学名

(日本名) : (+)-(S)-4-{4-[(4-クロロフェニル)(2-ピリジル)メトキシ]ピペリジノ}酪酸
一ベンゼンスルホン酸塩

(英名) : (+)-(S)-4-{4-[(4-chlorophenyl)(2-pyridyl)methoxy]piperidino}butyric
acid monobenzenesulfonate

審査結果

平成12年4月24日

[販売名] ベシル酸ベポタスチン（申請時：ベシル酸ベトタスチン）、
タリオン錠 5、同 10
[一般名] ベシル酸ベポタスチン
[申請者名] 宇部興産株式会社、田辺製薬株式会社
[申請年月日] 平成9年3月5日

[審査結果]

提出された承認申請資料から、本品目のアレルギー性鼻炎に対する有効性・安全性が示されたと判断する。同時に申請された蕁麻疹等の皮膚疾患における効能については、今回の提出資料からは十分な有効性の根拠が示されたとはいえ難く、申請者からかかる効能を申請効能から削除する旨が回答された。

なお、腎機能障害患者における安全性について重大な問題は生じない旨が申請者から回答されているが、検討は必ずしも十分なものではないと医薬品医療機器審査センターは判断している。申請者は、市販後、使用成績調査に加えて、腎機能障害患者を対象に薬物動態及び安全性を検討する臨床試験を実施する旨回答しており、これらの結果を適切に使用上の注意等に反映させる必要がある。

以上の医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目を次の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] アレルギー性鼻炎
[用法・用量] 通常、成人にはベシル酸ベポタスチンとして1回10mgを1日2回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

審査報告（１）

平成 12 年 1 月 19 日作成

1. 品目の概要

[販売名] ベシル酸ベポタスチン（申請時：ベシル酸ベトタスチン）、タリオン錠 5、同 10

[一般名] ベシル酸ベポタスチン

[申請者] 宇部興産株式会社、田辺製薬株式会社

[申請年月日] 平成 9 年 3 月 5 日

[剤型・含量] 1 錠中ベシル酸ベポタスチンとして 5 mg、10mg を含有する製剤

[申請時効能・効果]

アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症

[申請時用法・用量]

通常、成人にはベシル酸ベポタスチンとして 1 回 10mg を 1 日 2 回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. 提出された資料の概略及び審査の概要

（本品目については審査センターにおける審査の他、多くの部分については新医薬品第三調査会で審議されている。）

イ. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本薬は眠気の発現が少なく、かつ強い抗アレルギー作用を有する薬剤を目標に申請者により合成されたヒスタミン H_1 受容体阻害作用を主な作用とする抗アレルギー剤であり、外国での開発及び上市はされていない。

なお、申請時の効能・効果はアレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症であったが、新医薬品第三調査会審議において、「本薬の有用性を証明するためには、用量反応性を明確にして申請用量における薬効を証明し、申請用量が至適用量として適切であることを示す資料の提出が必要であると考えられるため、申請者としての見解を示すこと。」との調査会見解が示された。これを踏まえて申請者より申請効能から「蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症」を削除する旨の回答がなされている（経緯などの詳細は臨床の項を参照のこと）。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

調査会では、原薬の純度試験の類縁物質の規格値及び試験方法については、「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」により、開発段階（安全性、臨床試験）から実生産を反映する段階での各ロット中の不純物量の表形式での提示、規格値の設定、及びその規格値のレベルの安全性の確認、試験方法の設定など申請資料の整備を行うこと。規格値

の設定理由の再提出及び必要であれば規格値について再検討を行うことを指摘した。

これに対して申請者からは、開発段階（安全性、臨床試験）から実生産を反映して製造された各ロット中の不純物量（類縁物質質量）の一覧表が提示された。また、類縁物質の総量の規格値は %以下と変更はなされていないが、規格設定不純物とした の規格値が %であることから、類縁物質の総量は %で十分であり、かつ個々の不純物の規格値における安全性について試験結果が追記された。

ハ、安定性に関する資料

安定性に関しては、原薬について、36 カ月間長期保存試験、6 カ月間加速試験、温度、湿度及び光に対する苛酷試験が実施されている。また、製剤について、12 カ月長期保存試験（36 カ月まで実施予定）、6 カ月間加速試験、温度、湿度、温度・湿度及び光に対する苛酷試験が実施されている。

審査センター及び調査会において特に問題とした事項はない。

ニ、急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

急性毒性試験は、ラット及びイヌを用いて経口あるいは静脈内投与により実施された。ラット経口投与の LD₅₀ 値は雌雄共に 2000mg/kg<、静脈内投与では、雄で 130mg/kg、雌で 126mg/kg、イヌ経口投与の LD₅₀ 値は雌雄共に 2000mg/kg<と推察された。

反復投与毒性試験はラット及びイヌを用いて経口投与により実施された。ラット 4 週間投与（4 週間回復）では 300mg/kg/日以上以上の投与群に肝臓重量の増加及び膀胱粘膜上皮の増生等が認められたため、無毒性量は 100mg/kg/日と推察された。イヌ 4 週間投与（4 週間回復）では 200mg/kg/日以上以上の投与群に嘔吐が認められたため、無毒性量は 60mg/kg/日と推察された。ラット 2 6 週間投与（4 週間回復）では 60mg/kg/日以上以上の投与群に肝細胞の脂肪化が認められたため、無毒性量は 20mg/kg/日と推察された。イヌ 2 6 週間投与（4 週間回復）では 100mg/kg/日以上以上の投与群に嘔吐が認められたため、無毒性量は 30mg/kg/日と推察された。

生殖発生毒性試験は、ラット及びウサギを用いて経口投与により実施された。ラット妊娠前及び妊娠初期投与（Seg. I）では、親動物の 200mg/kg/日以上以上の投与群に散瞳及び尿による下腹部汚染が、1000mg/kg/日投与群で死亡、授（受）胎率の低下、妊娠黄体数及び着床数の減少傾向が、胎児では 1000mg/kg/日投与群で着床前喪失率の増加及び生存胎児数の減少傾向が認められたため、無毒性量は親動物の一般毒性で 40mg/kg/日、生殖能及び胎児で 200mg/kg/日と推察された。ラット胎児器官形成期投与（Seg. II）では、100mg/kg/日以上以上の投与群で親動物に散瞳が、1000mg/kg/日投与群で死亡及び尿による下腹部汚染が認められたが、同用量において生殖能、出生児及び胎児に対する影響は認められなかったことから無毒性量は親動物の一般毒性で 10mg/kg/日、生殖能、出生児及び胎児で 1000mg/kg/日と推察された。ウサギを用いた同試験では、100mg/kg/日以上投与群の親動物で赤色尿及び摂餌量の減少が認められたが、500mg/kg/日（最高投与量）投与群にて生殖能及び胎児に対する影響は認められなかったことから無毒性量は親動物の一般毒性で 20mg/kg/日、生殖能及び胎児で 500mg/kg/日と推察された。

ラット周産期及び授乳期投与 (Seg. III)では、親動物の 1000mg/kg/日投与群で死亡、散腫、尿による下腹部汚染、分娩及び哺育障害が、出生児の同用量投与群で生存能低下等が認められたため無毒性量は親動物の一般毒性、生殖能及び出生児でいずれも 100mg/kg/日と推察された。

抗原性試験では、モルモット及びマウスを用いて実施され、本剤が免疫原性及び誘発原性を有する可能性は低いと考えられた。

変異原性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター由来細胞を用いた染色体異常試験、マウス小核試験、マウス初代肝培養細胞を用いた不定期 DNA 合成試験が実施され、いずれの結果も陰性と推察された。

依存性試験は同種同効品目に依存性があるという報告がないこと等の理由により実施されなかった。

がん原性試験は、ラット及びマウスを用いて実施された。ラットではがん原性は認められないと考えられた。マウスでは、200mg/kg/日 (最高投与量) 投与群の雌に肝細胞腫瘍の総発生頻度が増加したが、肝薬物代謝酵素誘導に起因した種特異的なものと推察された。

その他の試験として、ラット及びマウスを用い肝チトクローム P-450 に及ぼす影響を検討し、本剤は総 P-450 含量を増加させることが確認された。

また、臨床応用において、不純物の毒性が問題となる可能性は低いと考えられた。

ホ. 薬理作用に関する資料

本薬の効力を裏付ける試験として、各種受容体に対する作用、I 型アレルギー反応抑制作用、ヒスタミン拮抗作用、好酸球機能抑制作用、化学物質遊離抑制作用及びアレルギー疾患モデルに対する作用が検討された。

本薬は、 $[^3\text{H}]$ pyrilamine をリガンドとして用いたヒスタミン H_1 受容体に対する結合阻害実験で結合阻害作用を示し、その IC_{50} 値は約 100nM であったが、それ以外の受容体に対する結合阻害作用活性は、 $10\ \mu\text{M}$ までの範囲ではシグマ受容体に対してのみ認められた。

I 型アレルギー反応抑制作用に関して、本薬はラット及びモルモットの PCA 反応をそれぞれ 1 及び 0.3mg/kg の経口投与で抑制し、モルモット抗原誘発気道狭窄反応並びにアナフィラキシー性ショックをそれぞれ 0.3mg/kg 以上の経口投与で抑制した。

ヒスタミン拮抗作用に関して、本薬は麻酔犬におけるヒスタミン誘発気道狭窄反応を $10\ \mu\text{g}/\text{kg}$ の十二指腸内投与で抑制し、 $30\ \mu\text{g}/\text{kg}$ では投与後 5 時間まで抑制作用が持続した。また、ラット及びモルモットのヒスタミン誘発皮膚反応を、それぞれ 0.1mg/kg 及び 0.03mg/kg の経口投与で抑制、モルモットの摘出平滑筋 (気管及び回腸) におけるヒスタミン誘発収縮抑制作用を、それぞれ 10^{-8}M ~ 10^{-6}M 及び 10^{-8}M ~ 10^{-5}M で濃度依存的に抑制した。

好酸球機能抑制作用に関して、本薬はモルモットにおける PAF 誘発気道内好酸球浸潤並びにラットにおける PAF 誘発胸腔内好酸球浸潤に対する抑制作用を、1mg/kg 以上の単回経口投与並びに 10 及び 30mg/kg の単回経口投与で有意に抑制した。感作マウスにおける抗原吸入 3 日後の気道内に浸潤した総白血球数並びに好酸球数は、本薬 10mg/kg の反復経口投与で抑制された。

化学伝達物質遊離抑制作用に関して、ラット腹腔肥満細胞からのヒスタミン遊離、コンカナ

バリリン A 誘発ラット胸膜炎における胸腔細胞中ヒスタミン含量減少、ヒト末梢血単核球の IL-5 産生並びにラット腹腔細胞のロイコトリエン産生に対する作用が検討された。これらの作用は本薬により抑制されたが、肥満細胞からのヒスタミン遊離、LTB₄ 及び 5-HETE 産生の抑制には、ヒトに臨床用量投与時の血中濃度の約 4000 倍 (1000 μM) を要した。

アレルギー性疾患モデルに対する作用に関して、本薬はラットにおける抗原誘発鼻粘膜血管透過性亢進並びにモルモットにおけるヒスタミン誘発鼻腔抵抗上昇を、それぞれ 3mg/kg 以上並びに 0.03~0.3mg/kg の用量依存的に抑制した。また、本薬は、モルモットの抗原誘発鼻腔抵抗上昇に対して、1、3 及び 10mg/kg で即時相を、3 及び 10mg/kg で遅発相を抑制した。

その他、一般薬理試験、不純物及び光学異性体の薬理作用が検討された。一般薬理作用の検討では、中枢神経系、呼吸・循環器系、消化器系、自律神経系及び平滑筋、腎機能、代謝系並びに血液系に対する作用が検討され、臨床適応に際して留意すべき所見は見出されなかった。生殖毒性試験において認められた下腹部汚染は大量投与時に起こる一般状態の悪化に伴う反応であり、赤色尿から尿路系における障害が想定されたが、一般薬理試験における腎機能に関する検討結果では赤色尿の発症と関連する所見は見いだされなかった。不純物である

の含量は %以下であり、光学異性体である R 体は薬効を示さなかった。また、及び R 体は一般症状及び循環器系に対して影響を与えなかった。

調査会では、本薬にはどのような薬理的、臨床的特徴があることで患者にとって必要であるか不明であり、本薬の有用性について類薬と比較して説明することを求めた。申請者から、本薬の薬理的特徴、臨床的特徴及び薬物動態学的特徴について類薬と対比した回答が提出されている。薬理的特徴として、臨床用量でヒスタミン H₁ 受容体選択性、IL-5 産生抑制作用及び好酸球侵潤抑制作用を示し、安全性に関しては、本薬は、類薬と比較して H₁ 受容体をより特異的に阻害し、一般薬理試験成績あるいはラットにおいて脳内移行が低いことから眠気の発現が少なく、更に、イヌ心電図及びモルモット単離心筋細胞 K 電流に対し影響を示さなかったことから催不整脈作用を示す可能性は低いと考えるとの回答が提出されている。臨床試験では、全般改善度で対照薬 (テルフェナジン) と比較して有意に優れた成績が示され、第 I 相試験では QT_c 延長作用は認められなかった。また、類薬の文献報告との比較から、本薬における眠気の発現率は塩酸セチリジン及び塩酸エピナスチンとならび最も低いことが示された。本薬の薬物動態は、経口投与後速やかに C_{max} に達し、ほとんど代謝を受けることなく投与量の約 80% が未変化体のまま尿中に排泄され、薬物動態における個体差が小さく、代謝に関する薬物相互作用の可能性が低く、反復投与においても薬物動態に変化は認められていない等の特徴を有しており、これら薬物動態における特徴が本薬の臨床試験における有効性及び安全性の一因であると考えられるとの回答が提出されている。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

1. 動物における成績

本薬の吸収は、ラット及びイヌへの ¹⁴C-ベポタスチン又はベシル酸ベポダスチンの投与によ

り検討された。雄ラット及び雄イヌに ^{14}C -ベポタスチンを 3mg/kg 及び 0.3mg/kg 経口投与したとき、投与後 30 分及び 1.3 時間に血漿中放射能濃度は C_{\max} に達した。 $t_{1/2}$ は 3.0 及び 23.5 時間（雄ラット）、2.9 時間及び 4.7 時間（雄イヌ）であった。イヌにおいて性差は認められず、本薬の 5~20mg を雄イヌに経口投与した時の血漿中未変化体濃度の $\text{AUC}_{0-\infty}$ 及び C_{\max} は投与量に比例して増大した。また、ラット及びイヌ血漿中には代謝物は認められなかった。雄ラットにおける本薬の消化管からの吸収率は約 86% であり、主な吸収部位は小腸上部であると判断された。

本薬の分布に関して、 ^{14}C -ベポタスチン 3mg/kg を雄ラットに経口投与したとき、ほとんどの臓器において、放射能は投与後 30 分に最高濃度を示し、肝臓、腎臓の順に高かった。臓器・組織内放射能濃度は、血漿中放射能濃度とほぼ平行に消失し、投与後 72 時間では、肝臓、腎臓、盲腸、大腸に低い放射能を認めた以外は定量限界以下であった。 ^{14}C -ベポタスチン 3mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復投与したとき、血液中放射能の消失は単回投与時と比較して遅延する傾向が認められたが、多くの臓器からの放射能濃度の消失は単回投与と同程度であった。ラットにおける定常状態分布容積及び静脈内投与時の血漿中及び脳内濃度の比は類薬より小さかった。ラット、イヌ及びヒトにおける血漿蛋白結合率は 40~65% であった。また、胎児及び乳汁への移行が認められた。

本薬の代謝に関して、雄ラット及び雄イヌに ^{14}C -ベポタスチンを経口投与した時の血漿、尿、胆汁中代謝物が検討され、ラットの尿及び胆汁中では未変化体が最も多く、尿中には β 酸化体 (M4)、胆汁中にはタウリン抱合体 (M3) 及びその他 5 種類の代謝物が認められ、雄イヌの尿及び血漿中には未変化体のみ検出された。また、本薬 100mg/kg 以上を 1 日 1 回 4 週間あるいは 26 週間反復投与した時のラット肝臓におけるチトクローム P-450 含量及び肝薬物代謝酵素活性は対照群と比較して有意に上昇したが、イヌでは酵素活性上昇は認められなかった。

本薬の排泄に関して、 ^{14}C -ベポタスチン 3mg/kg の雄ラットへの経口投与後、120 時間までの尿及び糞中放射能排泄率は 39.7 及び 61.6% であり、静脈内投与では 69.3 及び 26.9% であった。また、 ^{14}C -ベポタスチン 0.3mg/kg の雄イヌへの経口投与後、120 時間までの尿及び糞中放射能排泄率は 70.5 及び 25.0% であった。ラットにおいて腸管内に排泄された胆汁中未変化体あるいは代謝物の一部は腸肝循環を受けることが認められた。

2. ヒトにおける成績

本薬の 2.5~40mg を健康成人に単回経口投与したとき、投与後約 1 時間で C_{\max} に達した後、半減期 2~3 時間の一相性の消失を示した。 C_{\max} 及び AUC は投与量に比例して増加し、 T_{\max} 及び $t_{1/2}$ は各投与量間で大差はなく、血漿中濃度の個体差も小さかった。また、20mg 1 日 2 回 7 日間の反復投与時において薬物動態に変動は認められなかった。投与後 24 時間までの尿中排泄率は投与量によらずほぼ 80% と一定であり、食事はバイオアベイラビリティに大きな影響を及ぼさなかった。血漿及び尿中に代謝物を認めず、また、体内で光学異性化を起こさないと判断された。

高齢者への 10mg 1 日 2 回 3 日間の反復投与における初回投与時と最終回投与時で、本薬の血漿中濃度推移並びに尿中排泄挙動に大きな変化は認められなかった。また、健康成人と比較

して若干の血漿中濃度の上昇と $t_{1/2}$ の延長が認められたが、用法・用量を考慮するほどの変動ではないと判断された。しかしながら、本薬は腎排泄型であり、腎機能低下患者や生理機能等の低下した高齢者等に投与する場合は、腎クリアランスが低下することにより血中濃度を上昇させる可能性があることから、慎重に投与することが望ましいと判断し、その旨を使用上の注意に反映した。

アレルギー疾患患者への 10mg 1 日 2 回 4～5 週間反復投与時の血漿中未変化体濃度は、健康成人の予測濃度推移曲線とほぼ一致した。

タリオン錠 5 と 10 を用いた生物学的同等性試験が実施され、両製剤は生物学的に同等であると判断された。また、臨床試験に用いられた 2.5、20mg 錠については、溶出試験によりそれらの同等性が確認された。

調査会では、本薬を反復投与することによる P-450 含量、アミノピリン N 脱メチル化酵素活性、アニリン水酸化酵素活性への影響に関する種差について説明することを求めた。ラットを用いた 4 週間あるいは 26 週間反復投与毒性試験において、P-450 含量、アミノピリン N 脱メチル化酵素活性、アニリン水酸化酵素活性の上昇が認められており、更に、1 日 1 回 2 週間反復経口投与 (30、100、300mg/kg) した結果から、ラットでは本薬の反復投与により CYP2B1/2、CYP2A 等が誘導されると考えられた。イヌを用いた反復投与毒性試験ではこれらの酵素活性は上昇しなかった。本薬の消失機構として、ラットでは肝代謝及び腎排泄の両方が関与し、また、腸肝循環も示唆されているが、イヌにおける消失は腎排泄型であった。ヒトにおける本薬の薬物動態は、血漿中に代謝物は認められず、未変化体の尿中排泄率は約 80% と高く、また、肝ミクロソームへの添加実験ではほとんど代謝されなかったことから、イヌと同様の腎排泄型であると考えられた。以上より、誘導分子種及び薬物動態の種差からみて、ヒトにおいて臨床用量でこれらの誘導が生じる可能性は低いと考えるとの回答が提出されている。

更に、調査会では、本薬のヒトへの経口投与後に認められる血漿中濃度と薬理効果の関係について、薬理効果が血漿中濃度の上昇に対応して現れるのではなく、遅れ気味に現れて持続的に作用している点について十分な考察を求めた。申請者は、ヒトにおけるヒスタミン皮内反応抑制試験、単回投与試験で得られた血漿中濃度データ及びヒスタミン皮内反応抑制率のプロットから、本薬の血漿中濃度と薬理効果の関係は反時計回りの推移を示し、血漿中濃度の上昇に対して薬効発現に遅れを生じていることを示した。更に、ヒスタミン皮内反応抑制試験データを用い、 C_{max} 付近の 2 採血時点のうち高濃度を C_{max} とし、膨疹及び紅斑の時間曲線下面積との関係について、シグモイド E_{max} モデルにあてはめて PK/PD 解析を行った結果から、本薬の薬理効果は時間的要因を除くと血漿中濃度に概ね依存しており、薬効発現の遅れは、薬物の血漿中濃度と作用部位濃度の間の平衡に至る過程の遅延で説明されるとの回答が提出されている。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

本薬は当初、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症についての申請資料が提出されていた。それらの資料に関して、

- ①慢性蕁麻疹及びアレルギー性鼻炎に対する臨床試験において、プラセボとの比較がないことからプラセボに対する薬効が明らかでなく、また用量反応性も認められていないことから、

至適用量も確認されていない。こうした状況で、第Ⅲ相試験を実施した臨床的妥当性が確認できない。

- ②慢性蕁麻疹及びアレルギー性鼻炎に対する後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験において、目標症例数に対して施設数が極めて多いなど試験の質が十分に保証されていない可能性がある。また、慢性蕁麻疹については、既存薬に対する臨床的有用性も明らかでない。
- ③そう痒性皮膚疾患の承認申請については、上記慢性蕁麻疹及びアレルギー性鼻炎に対する安全性及び有効性が証明された後審議することとする。

という3つの大きな問題点の指摘とコメントが新医薬品第三調査会よりなされ、「本薬の有用性を確認することは困難であり、本薬の有用性を証明するためには、用量反応性を明確にして申請用量における薬効を証明し、申請用量が至適用量として適切であることを示す資料の提出が必要と考えられるため、申請者としての見解を示すこと。」との調査会見解が申請者に対して示された。これに対して申請者は種々回答を試みたが、慢性蕁麻疹については後期第Ⅱ相試験でプラセボ群の設定がなく、かつ用量反応性が明確となっておらず、さらに第Ⅲ相試験において非劣性の検証しかなされていないことから、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症の効能・効果に関する申請を取り下げた。

アレルギー性鼻炎の効能・効果に係わる申請資料については、上記調査会見解を踏まえた上で、以下のような審査を主として行った。すなわち、通年性アレルギー性鼻炎に対する後期第Ⅱ相試験（至適投与量設定試験）（ト-9：公表論文 臨床医薬13：1259,1997）においてプラセボあるいは5mg/日投与群を設定しなかった理由、また後期第Ⅱ相試験において明確な用量反応性の検証が無いまま第Ⅲ相二重盲検比較試験（ト-11：公表論文 臨床医薬13：1307,1997）を行うことを決定した理由とその経緯の説明を調査会に申請者に求めた。申請者は、プラセボあるいは5mg/日投与群を設定しなかった理由として、ヒスタミン皮内反応に対する抑制試験（ヘ-12：公表論文 臨床医薬 13：1187,1997）において1回20mgまでの用量依存性が確認されていること、および、より高用量において好酸球機能抑制作用等のヒスタミンH₁受容体拮抗作用以外の本剤の薬理作用による有効性の増強が考えられたことから、低用量群ではなく40mg群（20mg×2/日群）を設定したと回答した。また、用量反応性が検証されないまま第Ⅲ相二重盲検比較試験に進んだことについては、後期第Ⅱ相試験では20mg/日群、40mg/日群における改善率（解析対象例数のうち最終全般改善度「中等度改善」以上を示したものの割合）がそれぞれ65.3%、64.4%であったのに対し、既承認類薬について各々の承認申請に使用された第Ⅲ相二重盲検比較試験の公表成績を見ると、いずれの改善率においても60%を超えるものが無かったこと、及び安全性に関して重篤あるいは既承認類薬で発現している副作用とは異なる種類の副作用はみとめられなかったことから、第Ⅲ相二重盲検比較試験を実薬対照との同等性（非劣性）試験ではなく、優越性試験で実施するとの判断を治験計画書検討会（世話人会）で行ったとの回答を得ると共に、世話人会の議事録及び治験計画書案が提出された。

審査センターは、プラセボあるいは5mg/kg投与群を設定しなかった理由を了承し、また、最終的に第Ⅲ相二重盲検比較試験において主要評価項目である最終全般改善度に関して実薬対照群（テルフェナジン投与群）に対する本剤の優越性が証明されていることから（ $p=0.021$ 、Wilcoxon 順位和検定）、有効性は検証されていると判断した。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

本薬は平成9年3月5日申請品目であることから、医薬品機構での適合性調査には該当しない。

2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 評価会議の結果「一部不適合」とされたことから、提出された承認審査資料から不適合と判断された症例を削除したうえで、審査を行うこととした。

4. 審査センターとしての総合評価

効能・効果を「アレルギー性鼻炎」に変更することで、承認しても差し支えないと考える。

審査報告(2)

平成12年4月24日作成

本品目については、新医薬品第三調査会にて審議され(審査報告(1)参照)、引き続き専門協議が行われた。専門協議以降、主に次の点について検討され、必要な対応がなされた。

なお、審査センターにおいては、審査報告(1)を「別紙」のとおり訂正し、表現の適正化を図った。

ハ. 安定性に関する資料

申請2製剤について、36ヶ月までの長期保存試験成績(25℃/60%RH、貯法:ガラス瓶・密栓及びPTP/アルミニウム袋)が提出された。提出された資料について、審査センターでは特に問題となる事項を認めていない。

ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

本薬は腎排泄型の薬物であるが、腎機能障害患者での薬物動態の検討は行われておらず、提出された資料はシミュレーションによる評価を根拠としていることから、腎機能障害患者に対する本薬の投与指針に関する追加回答を求めたところ、シミュレーションについて、解析方法の詳細説明及び腎機能障害患者における予測(推定)血漿中未変化体濃度推移の図が示された。申請者から、個体間変動を考慮すると、申請用法・用量において高度腎機能障害患者(CCR<15mL/min)の未変化体最高血漿中濃度の範囲は160~300ng/mLとなることが予測され、このような高濃度で起こりうる有害事象として、臨床第I相試験(申請用量の4倍量投与時の未変化体最高血漿中濃度393.6ng/mL)及び後期第II相試験(申請用量の2倍)の安全性に関する成績に基づくと、眠気の発現率は高くなる可能性が考えられるが重篤な副作用の発現の可能性は極めて低いと考えており、添付文書(案)への記載は高度腎機能障害患者においても慎重投与とし、血中濃度が高くなる可能性についての注意喚起とともに低用量(例えば1回量5mg)から開始する等の具体的な投与指針を追加記載することで、特に大きな問題はないと考えるとの回答が提出された。しかし、腎機能障害患者では本薬の薬物動態にどの程度影響があり安全性が担保できるかについてのデータはないことから、腎機能障害患者を対象に市販後臨床試験を実施して本薬の薬物動態の検討を行うとともに、使用成績調査のなかで腎機能障害例における副作用の内容及び程度の把握に努め、腎機能障害合併例を含めた患者における安全性確保に留意するとの回答が提出された。審査センターは、専門委員の意見を参考にした上で、本回答を了承した。

以上の審査を踏まえ、審査センターは本品目を承認して差し支えないものと判断した。

本品目は医薬品第一特別部会において審議されることが適当である。原体及び製剤はいずれも毒薬又は劇薬には該当せず、また、本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は6年とすることが適当と判断する。

○審査報告（１）について以下のように訂正する。

１）申請資料番号について

専門協議後に申請資料の整理が行われたため、７頁に記載された資料番号トー９とトー１１は、特別部会提出用の概要の資料番号に合わせ、それぞれトー７及びトー８に訂正する。

２）ホ項の記載について

①３頁（ホ項の６行目）、「 $10\mu\text{M}$ までの範囲ではシグマ受容体に対してのみ認められた。」を「 $10\mu\text{M}$ あるいは $3\mu\text{g/mL}$ までの範囲で検討されているが、シグマ受容体に対しては $3\mu\text{g/mL}$ （ベシル酸ベポタスチンとして $5.5\mu\text{M}$ ）で55%の結合阻害活性を示した。」に訂正する。

②３頁（ホ項の最終行）～４頁（ホ項の４行目）までの１パラグラフを以下のように変更する。

「化学伝達物質遊離抑制作用に関して、ロイコトリエン産生、サイトカイン産生及びヒスタミンに対する作用が検討された。本薬は、ヒト末梢血単核球のダニ抗原刺激によるIL-5産生を、抗原添加前120分前処置では $0.1\mu\text{M}$ 以上、また、同時添加では $10\mu\text{M}$ 以上の濃度で有意に抑制した。ラット腹腔細胞を用いた検討では、ヒトに臨床用量投与時の血中濃度の約4000倍（ $1000\mu\text{M}$ ）で LTB_4 及び5-HETE産生を抑制した。ヒスタミンに対する作用として、ラット腹腔肥満細胞からのヒスタミン遊離及びコンカナバリンA誘発ラット胸膜炎における腹腔細胞中ヒスタミン含量減少に対する抑制作用が検討され、それぞれ $1000\mu\text{M}$ 及び 30mg/kg の経口投与で作用を抑制した。」

薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究振興基金法の一部を改正する法律の施行について[通知(平成5年8月25日薬発第725号)]の第1の2(1)ウに該当する医薬品(平成12年7月3日承認)

販売名	申請会社	有効成分又は本質、化学構造及び薬効分類名等(注3)	再審査期間(注1)	備考
ベシル酸ベポタスチン タリオン錠5 タリオン錠10	宇部興産(株) 田辺製薬(株)	(+)-(S)-4-(4-[4-クロロフェニル(2-ピリジル)メチル]ピペリジン)酪酸 ベンゾンスルホン酸塩 (+)-(S)-4-(4-[4-chlorophenyl](2-pyridyl)methoxy]piperidino) butyric acid monobenzenesulfonate (一般的名称: ベシル酸ベポタスチン bepotastine besilate)	6年	(注2)
1錠中、ベシル酸ベポタスチンを5mg又は10mg含有する錠剤 効能・効果は「アレルギー性鼻炎」 (その他のアレルギー用薬: 449)			規制区分	指定医薬品 要指示医薬品

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示(又は指定)する期間。
 (注2) 薬事法施行令(昭和36年政令第11号)第14条第1項第3号イ(1)ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第64条の11第1号の()内に規定する有効成分。
 (注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。