

審議結果報告書

平成 28 年 9 月 14 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ビラノア錠20 mg
[一 般 名] ビラスチン
[申 請 者 名] 大鵬薬品工業株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 27 年 11 月 13 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 9 月 9 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 8 年、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[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。

審査報告書

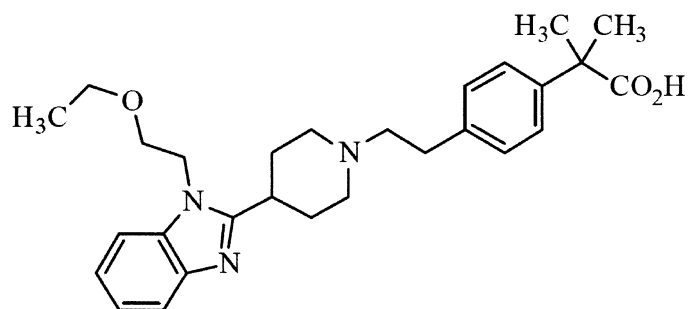
平成 28 年 8 月 30 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ビラノア錠 20 mg
[一 般 名] ビラスチン
[申 請 者] 大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 11 月 13 日
[剤形・含量] 1 錠中にビラスチン 20 mg を含有する錠剤
[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]



分子式： $C_{28}H_{37}N_3O_3$

分子量： 463.61

化学名：

(日 本 名) 2-[4-(2-{4-[1-(2-エトキシエチル)-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル]ピペリジン-1-イル}エチル)フェニル]-2-メチルプロパン酸

(英 名) 2-[4-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]piperidin-1-yl}ethyl)phenyl]-2-methylpropanoic acid

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のアレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、使用実態下における本剤の安全性等について、製造販売後調査において更に検討する必要があると考える。

[効能又は効果]

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

[用法及び用量]

通常、成人にはピラスチンとして1回20 mgを1日1回空腹時に経口投与する。

[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。

審査報告 (1)

平成 28 年 8 月 4 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] ビラノア錠 20 mg
 [一 般 名] ビラスチン
 [申 請 者] 大鵬薬品工業株式会社
 [申請年月日] 平成 27 年 11 月 13 日
 [剤形・含量] 1 錠中にビラスチン 20 mg を含有する錠剤

[申請時の効能又は効果] アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症）に伴うそう痒

[申請時の用法及び用量] 通常、成人にはビラスチンとして 1 回 20 mg を 1 日 1 回空腹時に経口投与する。なお、症状により適宜減量する。

[目 次]

申請品目	1
1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	12
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	20
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	27
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	44
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	44

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area Under the Concentration-Time Curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-t}	Area Under the Concentration-Time Curve from time zero to 't' (where t = the final time of detection)	投与 0 時間から最終濃度検出時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

AUC _{0-inf}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinite	投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-x}	Area Under the Concentration-Time Curve from time zero to x hr	投与 0 時間から x 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{normalized}	Dose normalized Area Under the Concentration-Time Curve	用量で補正した血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性蛋白質
BMI	Body mass index	体格指数
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸トランスポーター
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	—	見かけの全身クリアランス
C _{max}	—	最高血中濃度
C _{trough}	—	投与前（トラフ）における血中濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
ED ₅₀ 、ED ₃₀	50% effective dose、30% effective dose	50%有効用量、30%有効用量
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GGT	γ-glutamyltranspeptidase	γ-グルタミン酸トランスペプチダーゼ
hERG	Human ether-a-go-go-related gene	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%抑制濃度
IgE	Immunoglobulin E	免疫グロブリン E
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
K _a	Absorption rate constant	吸収速度定数
K _d	Dissociation constant	解離定数
K _i	Inhibition constant	阻害定数
K _{off}	first-order rate constant for loss of response	一次の効果消失速度定数
K _{on}	zero-order constant for production of response	0 次の効果発現速度定数
LC/MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LC-RFD-MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry coupled to a radioflow detector	放射能検出器付き高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MRP	Multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連タンパク
NTCP	Na ⁺ -taurocholate cotransporting polypeptide	Na ⁺ 依存性胆汁酸共輸送ポリペプチド
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
pD'₂	Negative logarithm of the molar EC ₅₀ value of an agonist	アゴニストによる最大反応を 50%低下させるアンタゴニストのモル濃度の負対数
P-gp	p-glycoprotein	P 糖蛋白質
Q/F	—	見かけのコンパートメント間クリアランス
QTc	corrected QT	補正 QT
QTcNi	QT corrected for heart rate by individual, linear correction	線形補正し個別の被験者データを用い心拍数で補正した QT 間隔
t _{max}	—	最高血漿中濃度到達時間
t _{1/2}	—	消失半減期
T3NSS	Total 3 nasal symptom score	総合鼻 3 症状スコア
TNSS	Total nasal symptom score	総合鼻症状スコア
TOSS	Total ocular symptom score	総合眼症状スコア
TSS	Total symptoms score	総合症状スコア
Vc/F	—	見かけの中央コンパートメントの分布容積
Vd/F	—	見かけの分布容積
Vp/F	—	見かけの末梢コンパートメントの分布容積
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
フェキソフェナジン	—	フェキソフェナジン塩酸塩
本剤	—	ピラスチンを含有する錠剤
本薬	—	ピラスチン

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「ピラノア錠 20 mg」の有効成分であるピラスチンは、スペインの FAES FARMA 社により創製された新規のヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬である。

本剤は、海外では 2010 年 9 月に欧州で、アレルギー性鼻炎（季節性及び通年性）及び蕁麻疹の対症療法の効果・効果で承認されて以降、2016 年 7 月現在、100 以上の国又は地域で承認されている。本邦における本剤の臨床開発は 2013 年 1 月より開始され、今般、国内臨床試験の成績に基づき製造販売承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬のピラスチンは、インド Sai Life Sciences Limited により MF 登録番号 227MF10243 として MF に登録されている。

2.1.1 特性

原薬は、白色の結晶性の粉末であり、性状、吸湿性、分配比及び酸解離係数、溶解性、結晶多形、粒子径について検討されている。原薬には、3 種類の結晶形（結晶形 []）が認められているが、実生産における製造方法では結晶形 [] のみが生成される。また、安定性試験条件下（長期保存試験、加速試験及び光安定性試験）並びに高温及び高湿度の各条件下においても結晶形 [] 結晶形 [] 安定であることが確認されている。

原薬の化学構造は、IR、紫外吸収スペクトル、NMR (¹H-、¹³C-NMR)、質量スペクトル、粉末 X 線回折、単結晶 X 線構造解析及び元素分析により確認されている。

2.1.2 製造方法

別添のとおりである。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、HPLC、熱分析法）、純度試験〔重金属、類縁物質（HPLC）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）〕、水分、強熱残分及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬の安定性試験は、表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	ポリエチレン袋（二重） ＋ファイバードラム	60 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH		12 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重のポリエチレン袋に入れ、これをファイバードラムに入れて室温保存するとき、[] カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1錠中に原薬 20 mg を含有する錠剤である。製剤には、結晶セルロース、デンプン、グリコール酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸及びステアリン酸マグネシウムが添加剤として含まれる。

なお、審査の過程において、申請用法・用量における「なお、症状により適宜減量する。」の削除（7.R.4 参照）に伴い、製剤を [] 用量調節することが想定されなくなったことから、 [] から [] へ変更された。

2.2.2 製造方法

製剤は、 []、 []、包装、試験・保管からなる工程により製造される。なお、 [] が重要工程と設定され、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、水分、製剤均一性〔含量均一性試験（HPLC）〕、溶出性（回転バスケット法、紫外可視吸光度測定法）、及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験は、表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	製剤	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	[]	パイロット 3 ロット	25℃	60%RH	PTP 包装 ボトル包装	24 カ月
加速試験		パイロット 3 ロット	40℃	75%RH	PTP 包装 ボトル包装	6 カ月
長期保存試験	[]	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	PTP 包装 ボトル包装	3 カ月
加速試験		実生産 3 ロット	40℃	75%RH	PTP 包装 ボトル包装	3 カ月

以上より、製剤の有効期間は、PTP（ [] ）又はボトル（ [] ）に包装し、室温保存するとき、24 カ月と設定された（2.R.1 参照）。なお、長期保存試験は [] カ月まで実施予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。なお、本品目においては、MF に係る資料が MF 登録者から別途提出されており、機構において MF に係る資料に関する審査を行った結果は、別添のとおりである。

2.R.1 製剤の有効期間について

申請者は、市販予定製剤である [] の有効期間について、以下のように説明している。
[] の安定性試験（長期保存試験 24 カ月、加速試験 6 カ月）において、24 カ月の安定性が認められている。以下の理由から、 [] が製剤の安定性に影響を及ぼす可能性は低いと推測されたことから、市販予定製剤である [] の有効期間を 24 カ月と設定することは可能と判断した。

- ・ 製剤は素錠であり、XXXXXXXXXXとXXXXXXXXXXは、XXXX、XXXXXX及びXXXXが同一であり、XXXXXXが異なること。
- ・ XXXXXXXXXXにおいて製造されたXXXXXXXXXX（■ロット）と、XXXXXXXXXX（■ロット）の安定性試験成績（XXXXXXXXXX、XXXX及びXXXXXXXXXX）において、XXXXXXにて、両製剤は安定であり、経時的な推移についても同様の傾向が認められたこと。
- ・ XXXXXXXXXXで製造されたXXXXXXXXXX（■ロット）と、XXXXXXXXXX（■ロット）のXXXXXX時点までの比較において、両製剤はXXXXXX及びXXXXXXともに安定であり、経時的な推移についても同様の傾向が認められていること。

なお、XXXXXXXXXXで製造されたXXXXXX製剤（■ロット）について、加速試験 6 カ月、長期保存試験 36 カ月まで試験を実施する予定である。

機構は、以上の説明について了承し、提出された安定性試験成績に基づき、市販予定製剤の有効期間を 24 カ月と設定することは可能と判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、ヒスタミン H_1 受容体に対する親和性、抗ヒスタミン作用及びアレルギー反応に対する作用を検討した試験成績が提出された。副次的薬理試験として、各種受容体・イオンチャネルに対する作用等を検討した試験成績、安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系、呼吸系及び胃腸管系等に対する影響を検討した試験成績が提出された。なお、特に記載のない限り、薬理学的パラメータは平均値又は推定値で示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 試験

3.1.1.1 ヒスタミン H_1 受容体に対する結合親和性（CTD 4.2.1.1.2）

ヒトヒスタミン H_1 受容体を発現させたヒト胎児腎細胞より調製した細胞膜標品を用いて 3H -ピリラミン結合阻害試験が実施された。本薬は 3H -ピリラミン 3 nmol/L のヒトヒスタミン H_1 受容体への結合を濃度依存的に阻害し、 K_i 及び IC_{50} は 64 及び 180 nmol/L であった。

3.1.1.2 ヒスタミン又は抗原誘発収縮反応に対する作用（CTD 4.2.1.1.3～4.2.1.1.5）

モルモット摘出回腸を用いて、ヒスタミン誘発収縮に対する本薬及び類薬の作用が検討され、本薬、セチリジン及びフェキソフェナジンの pD'_2 は 6.18、5.19 及び 6.23 であった。同様に、モルモット摘出気管を用いて、ヒスタミン誘発収縮に対する作用が検討され、本薬、セチリジン及びフェキソフェナジンの pD'_2 は 7.08、6.33 及び 6.89 であった。

卵白アルブミンで感作したモルモットから摘出した回腸を用いて、抗原誘発収縮に対する本薬及び類薬の作用が検討された。本薬、セチリジン及びフェキソフェナジンは、卵白アルブミン 0.5 $\mu\text{g/mL}$ により惹起された収縮を濃度依存的に抑制し、 IC_{50} はそれぞれ 95.5、759 及び 282 nmol/L であった。

3.1.2 *in vivo* 試験

3.1.2.1 血管透過性に対する作用 (CTD 4.2.1.1.6、4.2.1.1.7、4.2.1.1.18)

ラットに本薬又はセチリジンを経口投与したときのヒスタミン誘発皮膚血管透過性亢進に対する作用が検討された。本薬及びセチリジンは、ヒスタミン 10 µg 皮内投与による色素漏出を抑制し、ED₅₀ はそれぞれ 2.45 及び 2.25 mg/kg であった。また、本薬 5 mg/kg を経口投与したときの色素漏出抑制作用の持続性が検討され、本薬はヒスタミン 10 µg 皮内投与による色素漏出を投与 30 分～8 時間後までは 50%以上、投与 12～16 時間後までは 30%以上抑制した。

ラットに本薬又は類薬を経口投与したときの compound 48/80 誘発皮膚血管透過性亢進に対する作用が検討された。本薬、セチリジン及びフェキソフェナジンは、compound 48/80 0.3 µg の皮内投与による色素漏出を抑制し、ED₅₀ はそれぞれ 3.47、5.32 及び 17.19 mg/kg であった。

3.1.2.2 ヒスタミン誘発気道収縮に対する作用 (CTD 4.2.1.1.8)

モルモットに本薬を静脈内投与したときのヒスタミン誘発気道収縮に対する作用が検討された。本薬はヒスタミン 2.5～12.5 µg/kg 静脈内投与による気道収縮を抑制し、投与 2～60 分後における各評価時点の ED₅₀ は 3.67～6.15 µg/kg であった。

3.1.2.3 アレルギー反応に対する作用 (CTD 4.2.1.1.11～4.2.1.1.16)

本薬を経口投与したときの能動感作皮膚アナフィラキシーに対する作用が検討され、IgG 又は IgE 依存性能動感作皮膚アナフィラキシーに対して本薬は抑制作用を示し、ED₃₀ はそれぞれ 4.15 及び 3.82 mg/kg であった。

本薬を経口投与したときの受動感作皮膚アナフィラキシーに対する作用が検討され、抗卵白アルブミン血漿又は抗ジトロフェニル IgE による受動感作皮膚アナフィラキシーに対して本薬は抑制作用を示し、ED₅₀ はそれぞれ 7.61 及び 5.96 mg/kg であった。

マウスにヒツジ赤血球を腹腔内投与し、5 日後に再度同抗原を足底部に投与することにより惹起されたⅢ型アレルギーモデルを用いて、アルサス反応に対する本薬の作用が検討された。本薬 100 mg/kg を経口投与したときのアルサス反応に対する抑制率は 15.3%であった。

マウス腹部にオキサゾロンを塗布し、8 日後に再度オキサゾロンをマウス耳介に塗布することにより惹起されたⅣ型アレルギーモデルを用いて、遅延型皮膚反応に対する本薬の作用が検討された。本薬 100 mg/kg を経口投与したときの遅延型皮膚反応に対する抑制率は 4.2%であった。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種受容体及びイオンチャネルに対する作用 (CTD 4.2.1.2.1～4.2.1.2.5)

ヒスタミン受容体を除く 30 種の受容体及びイオンチャネルに対する本薬の結合親和性が標識リガンドを用いた結合試験で検討され、いずれの受容体及びイオンチャネルにおいても、本薬 10 µmol/L 添加による阻害作用は 35%以下であった。また、ヒスタミン H₂、H₃ 及び H₄ 受容体及びムスカリン受容体に対しても、本薬 100 µmol/L (ヒスタミン H₃ 受容体については 30 µmol/L、ヒスタミン H₄ 受容体については 10 µmol/L) において阻害作用は認められなかった。

3.2.2 ケミカルメディエーターに対する作用 (CTD 4.2.1.2.6～4.2.1.2.12)

ラット、ウサギ又はモルモットの摘出臓器を用いて、7種類（セロトニン、ノルアドレナリン、アセチルコリン、カルシウム、ブラジキニン、イソプロテレノール及びロイコトリエン D₄）のケミカルメディエーターに対する本薬の作用が検討された。本薬 100 µmol/L において、アセチルコリンとブラジキニンによるモルモット回腸収縮反応にはセチリジンと同程度の影響が認められたが、それ以外のケミカルメディエーターに対する本薬の作用は認められなかった。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 中枢神経系に対する影響（CTD 4.2.1.3.2.1、4.2.1.3.2.6、4.2.1.3.2.7）

ラットに本薬 75、275 又は 1,000 mg/kg を単回経口投与したときの一般行動に対する影響が Irwin 変法を用いて検討され、1,000 mg/kg 群で警戒性及び探索行動の増強が認められたが、それ以外に明らかな変化は認められなかった。影響が認められた濃度は、日本人健康被験者に本剤 20 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与した試験における本剤の C_{max} の最大値（0.61 µg/mL）の約 97 倍であった。

マウスに本薬 50、100 又は 200 mg/kg を単回経口投与したとき、いずれの投与群においてもペンチレンテトラゾール誘発痙攣は抑制されなかった。また、マウスに本薬 50、100 又は 200 mg/kg を単回経口投与したとき、いずれの投与群においても最大電撃（50 Hz、50 mA、0.2 秒）誘発痙攣は抑制されなかった。

3.3.2 心血管系に対する影響

3.3.2.1 *in vivo* 試験（CTD 4.2.1.3.1.6、4.2.1.3.1.7）

ビーグル犬に本薬 10、30 又は 100 mg/kg を単回経口投与したときの心血管系パラメータに対する影響が検討された。100 mg/kg 群において、中等度の収縮期血圧及び拡張期血圧低下、軽度かつ短時間の QT 間隔延長、並びに軽度の心拍数減少が認められたが、それ以外に明らかな変化は認められなかった。影響が認められた濃度は、日本人健康被験者に本剤 20 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与した試験における本剤の C_{max} の最大値（0.61 µg/mL）の約 35 倍であった。

麻酔モルモットに本薬 60 mg/kg を単回静脈内投与したところ、投与後 30 秒～30 分まで心拍数、補正 QT 間隔及び PR 間隔に対する明らかな影響は認められなかった。

3.3.2.2 変力作用及び変時作用に対する影響（CTD 4.2.1.3.1.1、4.2.1.3.1.2）

モルモット摘出左心房を用いて、心筋細胞の収縮力に対する本薬の影響が検討され、本薬 100 µmol/L において電気刺激モルモット左心房に対する変力作用は認められなかった。また、モルモット摘出右心房を用いて心拍数に対する本薬の影響が検討され、本薬 100 µmol/L において右心房自発拍動に対する変時作用は認められなかった。

3.3.2.3 カリウムチャネルに対する影響（CTD 4.2.1.3.1.3）

ヒト Kv1.5 カリウムチャネル発現細胞、hERG 発現細胞、KvLQT1 及び minK カリウムチャネル発現細胞並びに Kv4.3 カリウムチャネル発現細胞を用いて、心再分極に関与するヒトカリウムチャネルに対する本薬の影響が検討された。本薬は、定常状態のヒト Kv1.5 カリウムチャネル電流（見かけの K_d : 383.5 µmol/L）、定常状態の hERG 電流（見かけの K_d : 3.5 µmol/L）、定常状態の KvLQT1 及び minK カリウムチャネル電流（見かけの K_d : 74.7 µmol/L）並びに Kv4.3 カリウムチャネル電流（見かけの K_d : 23.9 µmol/L）を濃度依存的に抑制した。

3.3.2.4 hERG 電流に対する影響 (CTD 4.2.1.3.1.4、4.2.1.3.1.5)

hERG 遺伝子を発現させたヒト胎児腎細胞を用いて、hERG 電流に対する本薬の影響がパッチクランプ法により検討された。本薬は濃度依存的に hERG 電流を抑制し、IC₅₀ は 6.5～17.17 $\mu\text{mol/L}$ であった。

3.3.3 呼吸系に対する影響 (CTD 4.2.1.3.3.1)

ラットに本薬 75、275 又は 1,000 mg/kg を単回経口投与したところ、いずれの投与群においても、投与 24 時間後までの呼吸数、1 回換気量及び分時換気量に対する影響は認められなかった。

3.3.4 胃腸管系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.4.1、4.2.1.3.4.2)

ラットに本薬 10、30 又は 100 mg/kg を単回十二指腸内投与したところ、いずれの投与群においても、総胃酸分泌物量、pH 及び胃酸濃度に対する影響は認められなかった。

マウスに本薬 3、30 又は 300 mg/kg を単回経口投与したところ、いずれの投与群においても、小腸における炭末輸送に対する影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬理試験より、本薬の抗ヒスタミン作用は示されており、ヒスタミンが関与すると考えられるアレルギー症状に対する本薬の効果は期待できると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

吸収、分布、代謝、排泄に関する資料として、ラット及びイヌにおける吸収、分布、代謝及び排泄、ウサギにおける代謝に関する成績等が提出された。

各動物における血漿中本薬濃度及びラットにおける尿中本薬濃度は、高速液体クロマトグラフィー/蛍光検出法を用いて測定された（定量下限：15～250 ng/mL [血漿]、252 ng/mL [尿中]）。本薬の ¹⁴C 標識体を用いた試験における放射能は液体シンチレーションカウンタ又は定量的全身オートラジオグラフィーを用いて測定され、代謝物は LC-RFD-MS を用いて分析された。

なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータ及び測定値は平均値又は平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験 (CTD 4.2.2.2.1～4.2.2.2.3)

4.1.1.1 経口投与試験

雄性ラット（3～8 例）に本薬 5、10、20 又は 40 mg/kg、イヌ（雌雄各 2 例）に本薬 10、20 又は 50 mg/kg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。ラットでは、C_{max} に用量依存的な増加が認められたが、AUC_{0-inf} は用量増加と比較して増加の程度が低い傾向が認められた。イヌでは、C_{max} 及び AUC_{0-inf} に用量依存的な増加が認められた。

表3 本薬を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与群 (例数)	ラット				イヌ		
	5 mg/kg (8 例)	10 mg/kg (8 例)	20 mg/kg (4 例)	40 mg/kg (3 例)	10 mg/kg (4 例)	20 mg/kg (4 例)	50 mg/kg (4 例)
$t_{1/2\alpha}$ (h)					0.91±0.25	0.91±0.16	0.73±0.12
$t_{1/2\beta}$ (h)	18.9±14.1 ^{a)}	34.9±12.1	10.4±11.2 ^{a)}	4.20±2.52	13.9±19.2	53.3±26.1	77.2±85.0
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	322±173	921±356	1629±432 ^{a)}	2198±538	5.69±1.08	13.5±5.5	38.6±10.8
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	586±372	2012±611	2358±1124 ^{a)}	2945±504	6.91±1.72	19.7±6.1	59.3±14.2
C _{max} (ng/mL)	269±104	335±247	1031±388	2306±928	2.78±1.54	6.55±4.67	17.7±3.2
t _{max} (h)	0.42±0.28	0.42±0.31	0.21±0.05	0.33±0.14	1.38±0.75	1.75±0.65	2.13±0.48
BA	0.39±0.24	0.61±0.18	0.39±0.18	0.25±0.05	0.42±0.12	0.59±0.15	0.69±0.12

平均値±標準偏差

a) 3 例

4.1.1.2 静脈内投与試験

雄性ラット（4 例）に本薬 10 mg/kg、及びイヌ（雄 2 例、雌 1 例）に本薬 10.35 mg/kg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。

表4 本薬を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

	ラット (4 例)	イヌ (3 例)
$t_{1/2\alpha}$ (h)	0.15±0.02	0.31±0.04
$t_{1/2\beta}$ (h)	0.59±0.29	2.02±0.69
C _{max} (μg/mL)	15.50±0.83	23.14±3.36
AUC _{0-inf} (μg·h/mL)	2.99±0.57	17.53±1.02

平均値±標準偏差

4.2 分布

4.2.1 組織分布 (CTD 4.2.2.3.1、4.2.2.3.3)

雄性ラット（6 例）、雄性有色ラット（4 例）及び妊娠ラット（3 例）に本薬の ¹⁴C 標識体 20 mg/kg を単回経口投与したときの総放射能の組織分布が評価された。雄性ラットでは、投与後 2 時間の放射能濃度は、肝臓、腎臓、副腎、下垂体、肺及び骨髄の順であった。投与後 24 時間では、肝臓でのみ放射能が検出されたが、投与後 72 時間では全ての組織で放射能は検出されなかった（定量下限：0.04 μg eq/g）。雄性有色ラットでは、投与後 2 時間で肝臓、ぶどう膜、腎臓、眼球、下垂体、副腎及び肺に放射能が検出され、投与後 24 時間では、ぶどう膜及び眼球で最高放射能濃度が認められ、肝臓にも検出された。ぶどう膜及び眼球における放射能は最終測定時点である投与後 336 時間でも検出された（定量下限：0.05 μg eq/g）。申請者は、本剤のブドウ膜及び眼球への蓄積はメラニン結合に由来する放射能と考えられるが、臨床試験及び非臨床試験から本剤のブドウ膜及び眼球への蓄積による安全性上の懸念は示唆されていないと説明している。

また、別の試験において、雄性ラット（12 例）に本薬の ¹⁴C 標識体 20 mg/kg を単回経口投与したときの総放射能の組織分布が評価された。下垂体を除く全ての組織及び臓器に放射能が検出され、大部分の組織及び臓器では投与後 0.5 時間に最高放射能濃度が認められた。全ての組織における、組織及び臓器中放射能濃度は血液（ $t_{1/2}$ ：1.56 h）とほぼ同様の $t_{1/2}$ （0.729～2.78 h）で経時的に消失した。投与後 12 時間では多くの組織及び臓器中放射能濃度は定量下限値未満であり、放射能が検出された組織及び臓器においても、大腸を除き、最高濃度の 5%未満であった（定量下限：バックグラウンド値の 2 倍）。

4.2.2 胎児移行性 (CTD 4.2.2.3.4)

妊娠ラット (15 例) に本薬の ^{14}C 標識体 20 mg/kg を単回経口投与したときの胎盤通過及び胎児組織移行性が評価された。胎児組織には投与後 0.5 時間から放射能が認められた。投与後 2 時間の羊膜並びに投与後 6 時間の胎盤及び羊膜 (138 及び 514 ng eq./g) では、母獣血漿 (91.0 ng eq./mL) よりも高い放射能濃度が認められたが、胎児中放射能濃度 (14.7 ng eq./g) は母獣血漿より低かった。

4.2.3 血漿蛋白結合 (CTD 4.2.2.3.2)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの血漿における本薬の血漿蛋白結合率が、*in vitro* 限外ろ過法で評価され、本薬 0.2~1 $\mu\text{g/mL}$ の濃度範囲において、68.9~85.9% (マウス)、81.5~86.9% (ラット)、54.5~57.6% (ウサギ)、58.3~65.2% (イヌ) 及び 84.2~90.0% (ヒト) であった。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* 代謝

4.3.1.1 肝ミクロソームを用いた試験 (CTD 4.2.2.4.1、4.2.2.4.2、5.3.2.2.4)

ラット、ウサギ、又はイヌの肝ミクロソームを、本薬の ^{14}C 標識体 20 $\mu\text{mol/L}$ と 2 時間インキュベーションしたとき、本薬の ^{14}C 標識体濃度の残存率 (HPLC/DAD 及び LC/MS/MS で測定) は、98.9 及び 110.0%、102.0 及び 100.2%、又は 74.9 及び 90.9%であった。

本薬 20 $\mu\text{mol/L}$ とヒト肝ミクロソームを 2 時間インキュベートしたとき、本薬の残存率 (HPLC/DAD 及び LC/MS/MS で測定) は 103.2 及び 99.5%であり、本薬の水酸化体の生成が認められた。

4.3.1.2 肝細胞を用いた試験 (CTD 4.2.2.4.3、5.3.2.2.5)

雄性ラット又はイヌの肝細胞を、本薬の ^{14}C 標識体 2 $\mu\text{mol/L}$ と 3 時間インキュベーションしたとき、本薬の ^{14}C 標識体の残存率はいずれも 100%であった。

本薬 20 $\mu\text{mol/L}$ とヒト肝細胞を 1 時間 (HPLC/DAD 及び LC/MS/MS で測定)、又は 4 時間 (HPLC/DAD で測定) インキュベートしたとき、本薬の残存率は 91.9 及び 93.9%、又は 94.9%であった。

4.3.1.3 代謝に関与する CYP の同定 (CTD 5.3.2.2.3)

ヒト CYP2D6 又は CYP3A4 を発現させたミクロソームを用いて本薬 20 $\mu\text{mol/L}$ の代謝が検討され、CYP2D6 では本薬の代謝は認められず、CYP3A4 において本薬の水酸化体の生成が認められた。

4.3.2 *in vivo* 代謝

4.3.2.1 代謝部位 (CTD 4.2.2.4.4)

雄性ラット (30 例) に本薬 10 mg/kg を単回動脈内、静脈内又は門脈内投与したときの薬物動態パラメータは、表 5 に示すとおりであった。肝臓及び肺の抽出率は、0 及び 0.56%と算出された。

表5 本薬 10 mg/kg を異なる経路で投与したときの薬物動態パラメータ

	AUC (μg·h/mL)			CL (L/h/kg)
	AUC ₀₋₆	AUC _{0-inf}	AUC _{normalized}	
動脈内投与	9.18	11.6	0.897	1.11
静脈内投与	9.25	9.38	0.892	1.12
門脈内投与	9.76	10.4	1.03	0.97

平均値 (5 例)

4.3.2.2 尿、糞、胆汁及び血漿中の代謝物 (CTD 4.2.2.4.6)

ラット (8 例) 及びイヌ (2 例) に本薬の ¹⁴C 標識体を単回投与したとき、いずれの動物種でも、尿、胆汁 (ラットのみ) 及び糞中における主放射能は未変化体であった。投与後 1 時間及び 4 時間の血漿中の主放射能は未変化体であった。

ラット及びイヌにおいて、本薬は、水酸化、水酸化体のグルクロン酸抱合化、脱エチル化及び直接抱合化、又は開裂後に抱合化を受ける経路により代謝されると考えられた。

4.4 排泄

4.4.1 尿中、糞中及び胆汁中への排泄 (CTD 4.2.2.5.1、4.2.2.5.2、4.2.2.5.3、4.2.2.5.4)

雄性ラット (各群 10 例) に本薬 10 又は 20 mg/kg を単回経口、及び本薬 10 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与後 96 時間までの未変化体の尿中排泄率はそれぞれ 1.04%、1.64%、及び 4.98%であり、グルクロン酸抱合体は検出されなかった。

雄性ラット (各群 10 例) に本薬 10 mg/kg を単回経口又は静脈内投与したとき、投与後 96 時間までの未変化体の糞中排泄率はそれぞれ 47.7%又は 27.5%であり、グルクロン酸抱合体は検出されなかった。

雄性ラット (4 例) に本薬の ¹⁴C 標識体 275 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 48 時間までの糞中、胆汁中及び尿中への放射能排泄率はそれぞれ 76.4%、16.7%及び 7.48%であった。

雄性イヌ (4 例) に本薬の ¹⁴C 標識体 40 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 48 時間までの糞中及び尿中への放射能排泄率は、それぞれ 89.3%及び 3.50%であった。

4.4.2 乳汁中排泄 (CTD 4.2.2.5.5)

出産後 11~12 日の授乳ラット (3 例) に本薬の ¹⁴C 標識体 20 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 24 時間までの血漿及び乳汁中放射能が測定された。各測定時点における血漿中放射能濃度に対する乳汁中放射能濃度の比は 0.407~0.686 であった。

4.5 薬物動態学的薬物間相互作用

4.5.1 CYP に対する阻害作用 (CTD 5.3.2.2.1)

ヒト肝ミクロソームと各 CYP (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) の特異的プローブ基質を用いて、本薬 0.25、0.74、2.2、6.7 及び 20 μmol/L の CYP に対する阻害作用が検討された。本薬の IC₅₀ は検討されたいずれの CYP においても 20 μmol/L を超えていた。

4.5.2 トランスポーター

4.5.2.1 トランスポーターに対する検討 (CTD 5.3.2.3.1、5.3.2.3.4、5.3.2.3.5)

P-gp を高発現させたイヌ腎尿細管細胞における、本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ の Efflux Ratio は 1.76、非発現細胞に対する P-gp 発現細胞の排出比は 9.72 であり、本薬は P-gp の基質であると判断されている。

OCT2、OAT1 又は OAT3 を発現させたイヌ腎尿細管 II 細胞、BCRP を発現させたヒト結腸癌由来細胞を用いて、本薬 5 $\mu\text{mol/L}$ の輸送が検討され、本薬はいずれのトランスポーターにおいてもその基質である可能性は低いと判断されている。

OATP1B1、OATP1B3 又は OCT1 を発現させたチャイニーズハムスター卵巢細胞、OATP2B1 を発現させたイヌ腎尿細管 II 細胞、OATP1A2 を発現させたヒト胎児由来腎臓細胞を用いて、本薬 1 又は 10 $\mu\text{mol/L}$ の輸送が検討され、本薬は検討されたトランスポーターのうち、OATP1A2 の基質であると判断されている。

4.5.2.2 トランスポーターに対する阻害作用 (CTD 5.3.2.3.2、5.3.2.3.3)

P-gp、MRP2、BSEP を発現させたベシクル、OCT1 を発現させたチャイニーズハムスター卵巢細胞、OATP2B1 を発現させたイヌ腎尿細管 II 細胞を用いて、各トランスポーターのプローブ基質の輸送に及ぼす本薬 300 $\mu\text{mol/L}$ の阻害作用が検討された。本薬 300 $\mu\text{mol/L}$ において、P-gp、OATP2B1 及び OCT1 の輸送をそれぞれ 48%、約 40% 及び約 50% の阻害が認められた。

OCT2、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3 及び NTCP を発現させたイヌ腎尿細管 II 細胞、BCRP を発現させたヒト結腸癌由来細胞を用いて、各トランスポーターのプローブ基質の輸送に及ぼす本薬 50 $\mu\text{mol/L}$ の阻害作用が検討された。いずれのトランスポーターの輸送にも阻害作用は認められなかった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、本薬の生体内挙動について一定の把握は可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験として、不純物の遺伝毒性試験が実施された。

本薬開発段階において 3 種類の結晶形 [] が同定され (2.1.1 参照)、特に記載のない限り、市販予定製剤に使用される結晶形 [] が用いられた。また、*in vivo* 試験の溶媒として、0.25% キサンチンゴム水溶液が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

5.1.1 マウス単回経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.1.1)

雌雄 CD1 マウスに本薬 (結晶形 []) 5,000 mg/kg が単回経口投与された。死亡及び一般状態の変化は認められず、概略の致死量は 5,000 mg/kg 超と判断された。

5.1.3 マウス単回静脈内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.1.3)

雌雄 CD1 マウスに被験液の分析値換算投与量として、本薬 (結晶形 []) 0 (溶媒)、18、27、36、37、49 又は 48 mg/kg が単回静脈内投与された。27、36、37、49 及び 48 mg/kg 群でそれぞれ 2/10、6/10、9/10、10/10 及び 10/10 例の死亡が認められた。27 mg/kg 以上の群で運動機能低下、強直間代性痙

攣及び呼吸困難、36 mg/kg 以上の群で振戦、虚脱、後肢引きずり及び運動失調、37 mg/kg 以上の群で無呼吸及び尿失禁が認められた。以上より、概略の致死量は 27 mg/kg と判断された。

5.1.4 ラット単回経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.1.4)

雌雄 Wistar ラットに本薬（結晶形¹⁾）2,000 mg/kg が単回経口投与された。死亡及び一般状態の変化は認められず、概略の致死量は 2,000 mg/kg 超と判断された。

5.1.5 ラット単回静脈内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.1.5)

雌雄 Wistar ラットに本薬（結晶形¹⁾）0（溶媒）、30、45、60、75 又は 90 mg/kg が単回静脈内投与された。60、75 及び 90 mg/kg 群でそれぞれ 3/10、10/10 及び 10/10 例の死亡が認められた。30 mg/kg 以上の群で運動機能低下、45 mg/kg 以上の群で呼吸数の上昇、運動機能低下、運動失調、後肢引きずり、虚脱及び呼吸困難、60 mg/kg 群で自発運動量の減少、75 mg/kg 群で痙攣及びあえぎが認められた。以上より、概略の致死量は 60 mg/kg と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

反復投与試験として、マウス（14 日間及び 13 週間）、ラット（14 日間、28 日間、13 週間及び 26 週間）及び、イヌ（4 週間、13 週間及び 52 週間）を用いた経口投与毒性試験、ラット及びイヌを用いた 28 日間静脈内投与毒性試験が実施された。

ラット 26 週間及びイヌ 52 週間反復経口投与毒性試験の無毒性量はそれぞれ 275 mg/kg 及び 125 mg/kg と判断されており、このときの AUC_{0-24} (88.58 及び 65.41 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) は健康成人に本薬 20 mg を反復経口投与したときの $AUC_{312-336}$ (1,550.9 $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$) ¹⁾と比較し、それぞれ 57 及び 42 倍であった。

申請者は、マウス及びラットの反復投与毒性試験において観察された肝細胞の肥大は本薬の肝代謝（4.3.2.2 参照）による生体の適応反応と考えられ、血液化学的検査において肝機能パラメータに著変は認められなかったこと、病理組織学的検査において肝障害を示唆する形態異常を伴っていなかったこと等から、毒性学的意義の低い変化であると説明している。また、ラットにおいて認められた甲状腺濾胞肥大及び過形成は、肝臓の代謝酵素誘導を示唆する所見である小葉中心性肝細胞肥大が認められたこと（5.2.7 参照）、及び肝細胞肥大と甲状腺濾胞肥大の発現状況を踏まえると、本薬の肝代謝による二次的变化であり（Toxicol Pathol 2011; 39: 664-677）、毒性学的意義は低いと説明している。

5.2.1 マウス 13 週間反復経口（混餌）投与毒性試験及び 4 週間回復試験 (CTD 4.2.3.2.2)

雌雄 CD1 マウスに本薬 0、500、1,000 又は 2,000 mg/kg が 13 週間混餌投与された（4 週間の休薬による回復性評価を含む）。

本薬投与と関連する死亡又は切迫屠殺は認められなかった。2,000 mg/kg 群で肝臓重量の増加及び小葉中心性肝細胞肥大が認められた。4 週間の休薬期間後、小葉中心性肝細胞肥大に回復性が認められたが、肝臓重量の増加は回復性が認められなかった。これらの所見について肝機能パラメータへの影響は認められていないことから毒性学的意義は低いと申請者は説明している。

以上より、無毒性量は 2,000 mg/kg と判断された。

¹⁾ 日本人健康成人を対象に本薬 20 mg が反復経口投与された臨床試験 (CTD 5.3.3.1.1 : 10055010 試験)

5.2.2 ラット 28 日間反復経口投与毒性試験及び 14 日間回復試験 (CTD 4.2.3.2.4)

雌雄 Wistar ラットに本薬（結晶形²⁾）0（溶媒）、75、150、300 又は 1,000 mg/kg が 28 日間経口投与された（14 日間の休薬による回復性評価を含む）。

本薬投与に関連する死亡又は切迫屠殺は認められなかった。1,000 mg/kg 群で血清中コレステロール及びリン脂質の上昇並びに尿量の増加が認められた。14 日間の休薬期間後に、すべての所見に回復性が認められた。

以上より、無毒性量は 300 mg/kg と判断された。

5.2.3 ラット 13 週間反復経口（混餌）投与毒性試験及び 4 週間回復試験 (CTD 4.2.3.2.5)

雌雄 Wistar ラットに本薬 0、200、1,000 又は 2,000 mg/kg が 13 週間混餌投与された（4 週間の休薬による回復性評価を含む）。

死亡又は切迫屠殺は認められなかった。1,000 mg/kg 以上の群で淡色便、プロトロンビン時間延長、赤血球ヘモグロビン濃度分布幅、リンパ球数及び白血球数の増加、ヘモグロビン値の減少、血清中の総ビリルビン、グルタミン酸脱水素酵素（GLDH）、リン及びナトリウムの上昇、血清中のクレアチニン及び総蛋白の低下、蛋白尿及びケトン尿、2,000 mg/kg 群で活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮、網状赤血球数の増加、平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）の減少、血清中カルシウムの上昇、血清中グルコースの低下並びに胸骨骨髓における赤血球生成の増加が認められた。4 週間の休薬期間後に、すべての所見に回復性が認められた。

蛋白尿及びケトン尿は、腎毒性を示唆する血液生化学的変化及び腎臓の病理組織学的変化が認められなかったこと、1,000 mg/kg 以上の群で認められたその他の所見は程度が軽微であり、回復性が認められたことから、毒性学的意義は低いと申請者は説明している。

以上より、無毒性量は 2,000 mg/kg と判断された。

5.2.4 ラット 13 週間反復経口投与試験及び 6 週間回復試験 (CTD 4.2.3.2.6)

雌雄 SD ラットに本薬（結晶形²⁾）0（溶媒²⁾）、75、275 又は 1,000 mg/kg が 13 週間経口投与された（6 週間の休薬による回復性評価を含む）。本試験では、感覚反応性、前肢の把持力、運動活性等の評価も実施された。

死亡又は切迫屠殺は認められなかった。275 mg/kg 以上の群で平均赤血球ヘモグロビン量（MCH）及び平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）の増加、並びにヘマトクリット値の減少、1,000 mg/kg 群で平均赤血球容積（MCV）の減少、血清中カルシウム濃度の低下並びに甲状腺及び腎臓重量の増加が認められた。6 週間の休薬期間後に、すべての所見に回復性が認められた。

以上より、無毒性量は 75 mg/kg と判断された。

5.2.5 ラット 26 週間反復経口投与試験及び 6 週間回復試験 (CTD 4.2.3.2.7)

雌雄 SD ラットに本薬 0（溶媒）、75、275 又は 1,000 mg/kg が 26 週間経口投与された（6 週間の休薬による回復性評価を含む）。

²⁾ 本試験の溶媒として、投与 1～4 週は 0.5%カルボメチルセルロース及び 1%Tween 80 水溶液、投与 5～13 週は 0.25%キサンチンガム水溶液が用いられた。

死亡又は切迫屠殺は認められなかった。1,000 mg/kg 群で血清中総ビリルビン値の上昇、尿中尿酸結晶、甲状腺重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大並びに甲状腺濾胞の肥大及び過形成が認められた。6 週間の休薬期間後に、すべての所見に回復性が認められた。

以上より、無毒性量は 275 mg/kg と判断された。

5.2.6 ラット 28 日間反復静脈投与試験及び 2 週間回復試験 (CTD 4.2.3.2.8)

雌雄 Wistar ラットに本薬 0 (溶媒)、20、30 又は 50 mg/kg が 4 週間静脈内投与された (2 週間の休薬による回復性評価を含む)。本試験では、白血球のイムノフェノタイピング、ヒツジ赤血球に対する抗体産生能等も評価された。

50 mg/kg 群で 4/20 例に死亡が認められた。死亡動物では、病理組織学的検査に変化が認められなかったことから、死因は不明であった。50 mg/kg 群で血清中のナトリウム、塩素、AST、ALT、総蛋白及びアルブミンの上昇、血清中グルコースの低下並びに腎臓の皮髄境界領域の近位尿細管肥大が認められた。2 週間の休薬期間後に、すべての所見に回復性が認められた。

以上より、無毒性量は 30 mg/kg と判断された。

5.2.7 イヌ 4 週間反復経口投与用量設定試験 (CTD 4.2.3.2.9)

雌雄ビーグル犬に本薬 (結晶形 XXXXXXXXXX) 300/600³⁾、900 又は 1,600 mg/kg がそれぞれ 35、45 及び 28 日間経口投与された。300/600 mg/kg 群ではカプセル、1,600 mg/kg 群では懸濁液、900 mg/kg 群では試験 1～17 日にカプセルが投与され、18～43 日は投与が中止され、試験 44～71 日に懸濁液として投与された。

死亡又は切迫屠殺は認められなかった。300 mg/kg の絶食下投与では嘔吐が認められたものの、食後投与では嘔吐は認められなかったため、600、900 及び 1,600 mg/kg 群では、食後に投与された。300/600 mg/kg 以上の群で嘔吐、流涎の増加及び ALT の上昇、900 mg/kg 群で AST の上昇、1,600 mg/kg 群で糞便中における本薬の混在、血清中尿素窒素の上昇及び蛋白尿が認められた。

以上より、1,600 mg/kg がイヌにおける最大投与量と判断された。

5.2.8 イヌ 28 日間反復経口投与試験 (CTD 4.2.3.2.10)

雌雄ビーグル犬に本薬 (結晶形 XXXXXXXXXX) 0 (溶媒：0.5%カルボメチルセルロース及び 1% tween 80 水溶液)、60、300 又は 1,500 mg/kg が 28 日間経口投与された。

死亡又は切迫屠殺は認められなかった。300 mg/kg 以上の群で摂餌量及び体重増加量の減少、嘔吐、軟便、下痢、流涎並びに腎臓における限局性の糸球体内皮細胞腫大が認められた。糸球体内皮細胞腫大は尿検査及び血液生化学的検査における腎機能パラメータへの影響並びに他の腎臓の病理組織学的変化を伴わなかったことから、毒性学的意義は低いと申請者は説明している。

以上より、無毒性量は 60 mg/kg と判断された。

5.2.9 イヌ 13 週間反復経口投与試験及び 4 週間回復試験 (CTD 4.2.3.2.11)

雌雄ビーグル犬に本薬 0 (溶媒)、40、200 又は 1,000 mg/kg が 13 週間経口投与された (4 週間の休薬による回復性評価を含む)。

³⁾ 投与 1～21 日は 300 mg/kg/日が投与され、投与 22～35 日は 600 mg/kg/日が投与された。

本薬投与に関連する死亡又は切迫屠殺は認められなかった。200 mg/kg 以上の群で嘔吐及び流涎、1,000 mg/kg 群で摂餌量の減少、軟便及び下痢が認められた。4 週間の休薬期間後に、すべての所見で回復性が認められた。

以上より、無毒性量は 40 mg/kg と判断された。

5.2.10 イヌ 52 週間反復経口投与試験及び 8 週間回復試験 (CTD 4.2.3.2.12)

ビーグル犬に本薬 0 (溶媒)、20、125 又は 800 mg/kg が 52 週間経口投与された (8 週間の休薬による回復性評価を含む)。本試験では精子の運動性、精子形態等も評価された。

死亡又は切迫屠殺は認められなかった。800 mg/kg 投与群で白色を帯びた糞便、流涎、嘔吐、自発運動の減少、好中球数の増加、精子の前進運動消失、精子減少症、精子形態異常並びに QT/QTc 間隔延長が認められた。8 週間の休薬期間後に、すべての所見に回復性が認められた。

以上より、無毒性量は 125 mg/kg と判断された。

5.2.11 イヌ 28 日間反復静脈内投与試験及び 2 週間回復試験 (CTD 4.2.3.2.14)

ビーグル犬に本薬 0 (溶媒：水酸化ナトリウム水溶液で pH2.7~2.9 に調整された生理食塩水)、30、40 又は 60 mg/kg が 28 日間静脈内投与された (2 週間の休薬による回復性評価を含む)。本試験では精子の運動性、精子形態の評価等も実施された。

死亡又は切迫屠殺は認められなかった。30 mg/kg 以上の群で嘔吐及び投与部位における静脈血栓症が認められた。2 週間の休薬期間後に、すべての所見に回復性が認められた。

嘔吐は投与期間中に発現頻度の減少が認められ、本薬投与の影響によると考えられる他の一般状態所見が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと申請者は説明している。投与部位における静脈血栓症は当該所見に関連する一般状態の変化が認められなかったこと及び静脈血栓症以外の投与局所の病理組織学的変化は対照群と同様であったことから、毒性学的意義は低いと申請者は説明している。

以上より、無毒性量は 60 mg/kg と判断された。

申請者は、ラット (CTD 4.2.3.2.3、4.2.3.2.4、4.2.3.2.5、4.2.3.2.6、4.2.3.2.7) 及びイヌ (CTD 4.2.3.2.10、4.2.3.2.11、4.2.3.2.12) 反復経口投与毒性試験において、それぞれ結晶形 [REDACTED]、結晶形 [REDACTED]、結晶形 [REDACTED] が投与され、毒性変化に明らかな差は認められなかったことから、結晶形の差異は毒性発現に影響しないと説明している。

5.3 遺伝毒性試験 (CTD 4.2.3.3.1.1、4.2.3.3.1.2、4.2.3.3.1.3、4.2.3.3.2.1)

細菌を用いた復帰突然変異試験 2 試験 (結晶形 [REDACTED]、結晶形 [REDACTED])、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験 (結晶形 [REDACTED]) 及びマウス骨髄小核試験 (結晶形 [REDACTED]) が実施され、いずれの試験結果も陰性であったことから、本薬は遺伝毒性を示さないと判断されている。

5.4 がん原性試験

がん原性試験として、マウス及びラットを用いた経口投与によるがん原性試験が実施された。本薬投与による腫瘍性の変化は認められなかった。マウス及びラットを用いたがん原性試験では無発がん量はそれぞれ 2,000 及び 1,200 mg/kg と判断されており、このときの AUC₀₋₂₀ (786.6 及び 217.5 µg·h/mL) は、

健康成人に本薬 20 mg を反復経口投与したときの $AUC_{312-336}$ ($1,550.9 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$)¹⁾と比較し、それぞれ 507 及び 140 倍であった。

5.4.1 マウス 104 週間がん原性試験 (CTD 4.2.3.4.1.1)

CD1 マウスに本薬 0、100、500 又は 2,000 mg/kg が 104 週間混餌投与された。

本薬投与に関連した腫瘍発現率の増加は認められなかった。非腫瘍性病変として、2,000 mg/kg 群で肝臓における前癌性小結節数の増加が認められた。

5.4.2 ラット 104 週間がん原性試験 (CTD 4.2.3.4.1.2)

Wistar ラットに本薬 0、200、600 又は 1,200 mg/kg が 104 週間混餌投与された。

本薬投与に関連した腫瘍発現率の増加は認められなかった。1,200 mg/kg 群で血清中のカルシウム及びリンの上昇、尿管及び膀胱におけるリンパ球様細胞の浸潤及び結石、尿管拡張、反応性移行上皮過形成に伴う尿管及び膀胱壁の肥厚、腎盂結石、腎盂拡張、慢性進行性腎症、腎盂腎炎、小葉中心性肝細胞肥大並びに甲状腺濾胞細胞肥大が認められた。

申請者は、尿管及び膀胱の移行上皮過形成の発現機序について、以下のように説明している。

結石が認められた個体と尿管及び膀胱における反応性移行上皮過形成が認められた個体が概ね一致していたことを踏まえると、結石形成に伴う物理的刺激及び慢性炎症により、移行上皮過形成が認められたものと判断した。なお、血清中のカルシウム及びリンの上昇が認められていることから、尿結石形成のリスク因子である尿中へのカルシウム及びリンの排泄量も同様に増加していた可能性が考えられる。

また申請者は、以下の理由から、ヒトにおける結石の発現リスクは低いと判断している。

- ・ ラットに尿結石が発現しなかった用量である 600 mg/kg における AUC_{0-20} ($76.8 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$) は、本薬の臨床用量 20 mg/日における $AUC_{312-336}$ ($1,550.9 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$) と比較し、49 倍であったこと。
- ・ 本剤は海外市販後に、2015 年 3 月 7 日までに■■■■万人に使用されているが腎結石症の報告は 1 件、腎臓、尿管及び膀胱腫瘍の報告はないこと。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた催奇形性試験、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が実施された。胚・胎児発生に対する無毒性量はラット及びウサギにおいてそれぞれ 1,000 及び 400 mg/kg と判断されており、このときの AUC_{0-24} (470.59 及び $272.46 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$) 及び C_{max} (68.16 及び $61.55 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$) は、健康成人に本薬 20 mg を反復経口投与したときの $AUC_{312-336}$ ($1,550.9 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$)¹⁾及び C_{max} (342.32 ng/mL)¹⁾と比較し、それぞれラットで 303 及び 199 倍、ウサギで 176 及び 180 倍であった。なお、ラットにおいて、本薬の胎盤通過及び乳汁移行が確認されている (4.2.2 及び 4.4.2 参照)。

5.5.1 ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.1.1)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒)、75、275 又は 1,000 mg/kg が経口投与された。雄には交配 4 週間前から交配中及び交配確認から 2~5 日後の剖検時まで、雌には交配 2 週間前から妊娠 8 日目まで投与された。本試験では精子の運動性、精子形態の検査、精巣及び精巣上体の病理組織学的検査等も行われた。

雌雄親動物の一般状態並びに受胎能及び初期胚発生に本薬投与に関連した影響は認められなかった。

以上より、雌雄親動物の一般毒性並びに受胎能及び着床までの初期胚発生に対する無毒性量はいずれも 1,000 mg/kg と判断された。

5.5.2 胚・胎児発生に関する試験

5.5.2.1 ラット催奇形性試験 (CTD 4.2.3.5.2.1)

妊娠 SD ラットに本薬 0 (溶媒)、75、275 又は 1,000 mg/kg が妊娠 6 日目から 17 日目まで経口投与された。

母動物及び胚・胎児に本薬投与に関連した変化は認められなかったことから、母動物の一般毒性並びに胚・胎児発生に対する無毒性量はいずれも 1,000 mg/kg と判断された。

5.5.2.2 ウサギ催奇形性試験 (CTD 4.2.3.5.2.3)

妊娠 New Zealand White ウサギに本薬 0 (溶媒)、30、110 又は 400 mg/kg が妊娠 6 日目から 19 日目まで経口投与された。

母動物では 110 mg/kg 以上の群で筋緊張低下、400 mg/kg 群で摂餌量の減少及び母体の栄養状態悪化に伴う二次的な影響と考えられる流産が 1/19 例で認められた。胚・胎児では 400 mg/kg 群で頭蓋骨、胸骨分節及び四肢の不完全骨化が認められたが、その発現率は背景値の範囲内であったことから、毒性学的意義は低いと申請者は説明している。筋緊張低下は、本薬投与に関連する剖検所見が認められなかったこと等から毒性学的意義は低いと申請者は説明している。

以上より、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 110 mg/kg、胚・胎児に対する無毒性量は 400 mg/kg と判断された。

5.5.3 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 (CTD 4.2.3.5.3.1)

雌性 SD ラットに本薬 0 (溶媒)、75、275 又は 1,000 mg/kg が妊娠 6 日目から分娩後 21 日目まで経口投与された。F₁ 出生児で発育及び生殖能力、F₂ 出生児で発育が評価された。

母動物は 1,000 mg/kg 群で授乳期間中に体重の増加抑制が認められた。F₁ 及び F₂ 出生児では、本薬投与に関連する変化は認められなかった。

以上より、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 275 mg/kg、出生児の発達に対する無毒性量は 1,000 mg/kg と判断された。

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 光毒性試験

本薬の光毒性試験は実施されていない。なお、本薬の光吸収スペクトルにおいて、波長 290～700 nm で吸収極大を持たないことから、本薬が光毒性を有する可能性は低いと判断されている。

5.6.2 不純物の毒性試験

5.6.2.1 不純物の一般毒性に関する評価

申請者は、以下の検討により、安全性確認が必要とされる閾値（「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の改定について」〔平成 14 年 12 月 26 日付け医薬審発第 1216001 号〕）を超えて原薬に含有される不純物 A [REDACTED]、B [REDACTED] 及び C [REDACTED] の安全性は確認されていると説明している。

- ・ 不純物 A については、イヌ 52 週間経口投与試験 (CTD 4.2.3.2.12) の無毒性量に含有される用量 (ヒト等価用量として 0.26 mg/kg) は、ヒト体重を 50 kg と仮定した場合に本薬の臨床投与量 20 mg に含有される用量 (0.002 mg/kg) と比較し 130 倍であった。
- ・ 不純物 B 及び C については、イヌ 13 週間経口投与試験 (CTD 4.2.3.2.11) の無毒性量に含有される用量 (ヒト等価用量としてそれぞれ 0.018 及び 0.049 mg/kg) は、ヒト体重を 50 kg と仮定した場合に本薬の臨床投与量 20mg に含有される用量 (それぞれ 0.0008 及び 0.0016 mg/kg) と比較しそれぞれ 22.5 及び 31 倍であった。

5.6.2.2 不純物の遺伝毒性試験 (CTD 4.2.3.7.1、4.2.3.7.2)

不純物 A、B、C、*D、*E、*F、*G、*H、*I、*J 及び *K について、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

不純物 A、B、C、*D、*E、*F、*G、*H 及び *I は試験結果が陰性であったことから、遺伝毒性を示さないと判断された。不純物 *K は、濃度依存性に復帰変異コロニー数の増加が認められたことから、遺伝子復帰突然変異誘発能を有していると判断された。

遺伝毒性をもたらすリスクのある [] を有する *J について、細菌を用いた復帰突然変異試験成績が審査期間中に提出され、濃度依存性に復帰変異コロニー数の増加が認められたことから、遺伝子復帰突然変異誘発能を有していると判断された。遺伝子復帰突然変異誘発能を有する不純物 *K 及び *J の管理については審査の概略において検討する (5.R.1 参照)。

なお、安全性確認が必要とされる閾値を超えて原薬に含有される不純物 A 及び C は、本薬の臨床使用時における最大摂取量が 1 mg/日未満であり、マウス骨髄小核試験 (CTD 4.2.3.3.2.1) の無毒性量 2,000 mg/kg に含有される用量 (ヒト等価用量として 1.089 及び 0.163 mg/kg) は、ヒト体重を 50 kg と仮定した場合に本薬の臨床投与量 20 mg に含有される用量 (0.002 及び 0.0016 mg/kg) と比較しそれぞれ 545 及び 102 倍であった。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討により、本剤の臨床使用に当たり毒性学的観点からは特段の問題はないと考える。

5.R.1 不純物の遺伝子復帰突然変異能のリスクについて

機構は、遺伝子復帰突然変異誘発能を有する不純物 *K 及び *J (5.6.2.2 参照) について、本薬の臨床使用時にリスクとなる可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

不純物 *K 及び *J は製造工程において容易に除去され、両不純物を強制添加したスパイク試験においても原薬中にそれぞれ定量限界 (3 及び 50 ppm) 以下の含量となることが確認されている。本薬の臨床使用時における不純物 *K 及び *J の摂取量は毒性学的懸念の閾値 (TTC) である 1.5 µg/日 (75 ppm) を下回ることから、本薬の臨床使用時にこれらの不純物の遺伝子復帰突然変異誘発能が安全上のリスクとなる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として、食事の影響に関する国内試験（CTD 5.3.1.1.1）、日本人健康成人を対象とした第 I 相試験（CTD 5.3.3.1.1）及び母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5.1～5.3.3.5.4）、参考資料として、腎機能障害被験者を対象とした海外第 I 相試験（BILA2808/RI 試験）及び心室再分極への影響を検討した海外第 I 相試験（BILA459-09 試験）の成績等が提出された。

ヒトの血漿中及び尿中本薬濃度は、LC/MS/MS で測定された（定量下限：0.2 ng/mL〔血漿〕、5.00～5.01 ng/mL〔尿〕）。

なお、特に記載のない限り、本剤の投与量はピラスチンとしての投与量を示し、薬物動態パラメータ及び測定値は平均値又は平均値±標準偏差で示す。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

6.1.1 食事の影響（CTD 5.3.1.1.1：10055070 試験〔2015 年 1 月～2 月〕）

日本人健康成人を対象に、空腹時又は高脂肪食（900 kcal 以上で、総エネルギーに対する脂質の占める割合が 35%以上）後に本剤 20 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。空腹時投与に対して高脂肪食後の AUC_{0-t} 及び C_{max} の減少が認められたことから、本剤の薬物動態は食事の影響を受けると判断され、臨床試験では空腹時投与と設定された。

表 6 本剤 20 mg を空腹時又は高脂肪食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)
空腹時	1284±358.5	277.9±117.4	1.03±0.44
高脂肪食後	770.6±122.1	120.2±31.7	3.03±1.55
空腹時に対する比 [90%CI]	0.617 [0.557, 0.684] ^{a)}	0.456 [0.367, 0.567] ^{a)}	

平均値±標準偏差、a) 幾何平均値の比

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 健康成人における検討

6.2.1.1 第 I 相試験（CTD 5.3.3.1.1：10055010 試験〔2013 年 1 月～2 月〕）

健康成人（60 例）を対象とした国内臨床薬理試験において、本剤 10、20 又は 50 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは表 7 のとおりであり、当該用量範囲内において、 C_{max} 及び AUC は投与量に比例して増加し、 CL/F 、 Vd/F は同程度の値を示した。

表 7 健康成人における本剤単回経口投与時の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	Vd/F (L)	CL/F (L/h)
10 mg (9 例)	153±52.5	1.4±0.5	708±163	681±111 ^{a)}	13.9±9.5 ^{a)}	302±202 ^{a)}	15.1±2.7 ^{a)}
20 mg (9 例)	275±110	1.4±0.6	1366±445	1373±444	12.0±9.1	286±243	16.2±6.3
50 mg (9 例)	756±280	1.1±0.4	3517±921	3435±923 ^{b)}	12.9±8.2 ^{b)}	312±233 ^{b)}	15.7±5.0 ^{b)}

平均値±標準偏差、a) 6 例、b) 8 例

本剤 20 又は 50 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータは表 8 のとおりであり、1 日目と 14 日目の C_{max} 及び AUC_{0-24} に大きな違いは認められなかった。

表 8 健康成人における本剤反復経口投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)		t _{max} (h)		AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)		C _{trough} (ng/mL)	
	Day 1	Day14	Day 1	Day 14	Day 1	Day14	Day 1	Day14
20 mg (9 例)	345±123	342±127 ^{a)}	1.4±0.5	1.3±0.4 ^{a)}	1439±395	1551±382 ^{a)}	3.97±1.78	5.29±1.38 ^{a)}
50 mg (9 例)	949±332	1006±284	1.2±0.4	0.9±0.2	3992±1120	4474±1281	11.58±2.86	16.04±9.01

平均値±標準偏差、a) 8 例

また、本剤 10、20 及び 50 mg を単回経口投与又は 20 及び 50 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときのヒスタミンプリクテストによる膨疹及び紅斑の抑制作用が検討された。単回投与時の膨疹及び紅斑の抑制率は図 1 のとおりであり、本剤 20 及び 50 mg において、投与後 1.5～24 時間まで膨疹及び紅斑の抑制作用が認められた。また、投与 14 日目においても、投与後 24 時間まで膨疹及び紅斑の抑制作用が認められた。

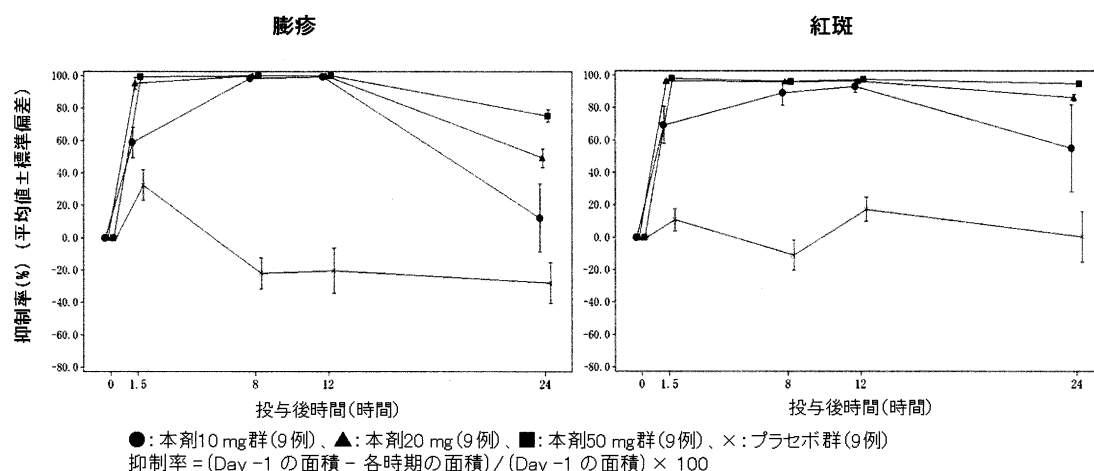


図 1 本剤を単回投与したときの膨疹及び紅斑の抑制率

さらに、精神神経機能への影響として、digit symbol substitution test に基づく精神運動機能及び stanford sleep scale を用いて眠気の程度が評価された。各スコアの変化量は表 9 のとおりであり、DSST スコアではプラセボ群と比較して軽度な低下が認められたものの、用量依存性は認められず、SSS スコアでは本剤の影響を示す結果は認められなかった。

表 9 本剤を反復投与したときの DSST 及び SSS の変化量

スコア	測定時点	本剤		プラセボ (6 例)
		20 mg (9 例)	50 mg (9 例)	
DSST	Day1 2 時間後	-0.2±4.8	-2.6±4.7	-0.5±4.4
	Day2 24 時間後	-5.8±4.2	-4.2±5.2	-3.0±5.0
	Day14 314 時間後	-5.8±6.6 ^{a)}	-0.2±7.3	2.2±5.1
	Day15 336 時間後	-7.1±9.6 ^{a)}	-1.7±4.6	4.2±7.4
SSS	Day1 2 時間後	-0.6±0.9	-0.4±0.5	-0.5±0.5
	Day2 24 時間後	0.9±1.3	0.6±1.3	0.2±0.8
	Day14 314 時間後	-0.3±0.9 ^{a)}	-0.4±0.7	-0.7±0.8
	Day15 336 時間後	0.8±1.3 ^{a)}	0.0±0.9	0.3±1.0

平均値±標準偏差、a) 8 例

6.2.1.2 第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.4 : BILA459-01 試験 [年 月 ~ 月])

健康成人 (12 例) を対象とした海外臨床薬理試験において、本剤 5、10、50 又は 100 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは表 10 のとおりであり、 C_{max} 及び AUC は投与量に比例して増加した。

表 10 健康成人における本剤単回経口投与時の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	Vd/F (L)	CL/F (L/h)
5 mg (9 例)	59.6±15.6	1.48±0.39	303±73.1	326 ^{a)}	30.1 ^{a)}	646 ^{a)}	15.4 ^{a)}
10 mg (9 例)	135±55.8	1.52±0.55	670±219	693±116 ^{b)}	14.4±3.4 ^{b)}	298±36.0 ^{b)}	14.7±2.35 ^{b)}
50 mg (9 例)	761±234	1.12±0.42	2970±723	3348±831 ^{b)}	14.8±7.7 ^{b)}	341±222 ^{b)}	15.5±3.36 ^{b)}
100 mg (9 例)	1419±247	1.28±0.36	6273±1420	5153±799 ^{b)}	17.9±5.5 ^{b)}	515±210 ^{b)}	19.7±2.83 ^{b)}

平均値±標準偏差、a) 2 例、b) 3 例

6.2.1.3 第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.5 : BILA459-03 試験 [年 月 ~ 月])

健康成人 (48 例) を対象とした海外臨床薬理試験において、本剤 10、20、50 又は 100 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの薬物動態パラメータは表 11 のとおりであり、1 日目と 14 日目の C_{max} 及び AUC_{0-24} に大きな違いは認められなかった。

表 11 健康成人における本剤反復経口投与時の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)		t_{max} (h)		AUC_{0-24} (ng·h/mL)		C_{trough} (ng/mL)	
	Day 1	Day 14	Day 1	Day 14	Day 1	Day 14	Day 1	Day 14
10 mg (9 例)	106±52.9	99.1±24.1	1.74±0.92	1.23±0.36	506±199	454±99.1	1.1±0.6	1.2±0.3
20 mg (9 例)	232±101	182±75.5	1.11±0.42	1.56±0.98	990±292	876±185	2.6±0.7	2.8±1.1
50 mg (9 例)	821±218	740±208	1.24±0.37	1.28±0.71	2982±559	3087±731	4.9±1.5	7.2±5.3
100 mg (9 例)	1580±383	1278±405	1.17±0.35	1.28±0.36	5675±920	5109±1034	9.0±3.5	12.1±3.5

平均値±標準偏差

6.2.1.4 ヒトマスバランス (CTD 5.3.3.1.3 : BILA459-13 試験 [2007 年 11 月 ~ 12 月])

健康成人 (6 例) を対象とした海外臨床薬理試験において、本薬の ^{14}C 標識体 20mg を単回経口投与したときのマスバランスが検討された。投与後 48 時間までの尿及び糞中の放射能排泄率は投与量の 32.7%、及び 47.8% であり、96 時間までに投与放射能量の 99.6% (尿 33.1%、糞 66.5%) が排出された。また、尿及び糞試料中の未変化体量が検討され、投与後 48 時間までの尿中に投与量の 28.3%、投与後 96 時間までの糞中に投与量の 66.5% の未変化体が認められた。血漿中の未変化体及び総放射能の C_{max} は 160 ± 54.9 ng/mL 及び 189 ± 66.6 ng eq./mL、 AUC_{0-t} は 741.5 ± 223.0 ng·hr/mL 及び 783.0 ± 251.8 ng eq·hr/mL であった。

6.2.2 特別な集団における検討

6.2.2.1 年齢及び性差の影響 (CTD 5.3.3.3.1 : BILA459-05 試験 [年 月 ~ 月])

健康被験者を対象 (32 例) とした海外臨床薬理試験において、本剤 20 mg が単回経口投与され、本剤の薬物動態に対する年齢 (若齢: 18~35 歳、高齢: 65 歳以上) 及び性別の影響が検討された。薬物動態パラメータは表 12 のとおりであり、性別及び年齢による本剤の薬物動態への影響はほぼ認められなかった。

表 12 健康被験者における本剤単回経口投与時の薬物動態

	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₄ (ng·h/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)
若齢男性 (8 例)	273±115	1192±351	1205±352
若齢女性 (8 例)	410±240	1474±588	1483±591
高齢男性 (8 例)	195±57	1198±276	1213±281
高齢女性 (8 例)	226±97	1183±448	1195±452

平均値±標準偏差

6.2.2.2 腎機能障害被験者 (CTD 5.3.3.3.2 : BILA2808/RI 試験 [年 月～ 年 月])

健康成人及び腎機能障害被験者を対象とした海外臨床薬理試験において、本剤 20 mg が単回経口投与され、本剤の薬物動態に対する腎機能の影響が検討された。薬物動態パラメータは表 13 のとおりであり、腎機能障害の重症度が高いほど CL_r は低下したことから、腎機能の低下により本剤の薬物動態は影響を受けると判断された。

表 13 腎機能障害被験者に本剤 20 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

腎機能 ^{b)}	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₄ (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL _r (L/h)
正常 (6 例)	144.0±57.8	732.8±260	1.5 ^{a)}	9.26±2.79	8.72±2.21
軽度 (6 例)	172.1±45.0	946.9±148	1.5 ^{a)}	15.1±7.66	6.94±0.80
中等度 (6 例)	271.1±30.4	1378.6±264	2.25 ^{a)}	10.5±2.34	5.49±2.08
重度 (6 例)	228.8±81.8	1654.6±664.8	1.5 ^{a)}	18.4±11.4	4.03±3.76

平均値±標準偏差

a) 中央値

b) 正常：糸球体ろ過量：>80 mL/min/1.73m²、軽度：糸球体ろ過量：50～80 mL/min/1.73m²、中等度：糸球体ろ過量：30～<50 mL/min/1.73m²、重度：糸球体ろ過量：<30 mL/min/1.73m²

6.2.3 薬物相互作用の検討 (CTD 5.3.3.4.1 : BILA459-06 試験 [年 月～ 月]、CTD 5.3.3.4.2 : BILA459-07 試験 [年 月～ 月]、CTD 5.3.3.4.3 : BILA459-11 試験 [年 月～ 月]、CTD 5.3.3.4.4 : BILA459-10 試験 [年 月～ 月])

本剤と他の薬剤を併用した時の薬物相互作用を検討することを目的として、4 試験が実施された。血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 14 のとおりであった。申請者は、CYP3A4 及び P-gp 阻害剤との併用による本薬の曝露量の増大について、本薬はほとんど代謝を受けず、P-gp の基質であることから、消化管の P-gp による分泌が抑制されたことが要因として考えられたと説明している。また、グレープフルーツジュースによる本薬の曝露量の減少について、消化管における OATP の阻害が可能性の一つとして考えられるが、詳細な機序は不明であると説明している。

以上の結果を踏まえ、申請者は、これらの薬剤との併用時には注意が必要であり、併用薬による本剤の安全性及び有効性への影響について、製造販売後調査等において引き続き検討する予定である旨を説明している。

表 14 本薬の薬物動態パラメータに及ぼす併用薬の影響

併用薬 (用法・用量)	本剤の 用法・用量	例 数	投与方法	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng・h/mL)	幾何平均の比 (%) [90%信頼区間] (併用投与/本剤単独投与)	
						C _{max}	AUC
エリスロマイシン 500 mg 1 日 3 回 7 日間	本剤 20 mg 1 日 1 回 6 日間	24	本剤単独 ^{a)}	262±99.5	1130±330 ^{e)}	303 [257, 356]	193 ^{e)} [171, 218]
		24	併用 ^{b)}	753±173	2130±489 ^{e)}		
ケトコナゾール 400 mg 1 日 1 回 6 日間	本剤 20 mg 1 日 1 回 6 日間	24	本剤単独	200±80.7	1023±292 ^{e)}	271 [242, 305]	205 ^{e)} [191, 220]
		24	併用	518±114	2061±422 ^{e)}		
ジルチアゼム 60 mg 単回	本剤 20 mg 単回	12	本剤単独 ^{c)}	255±125	1140±479 ^{d)}	162 [124, 210]	140 ^{d)} [117, 166]
		12	併用 ^{c)}	374±119	1492±425 ^{d)}		
グレープフルーツジュ ース 240 mL	本剤 20 mg 単回	12	本剤単独 ^{d)}	282±115	1389±551 ^{d)}	66.9 [49.8, 89.7]	76.3 ^{d)} [63.9, 91.0]
		12	併用	175±54.3	999.2±352 ^{d)}		

a) 19 例、b) 21 例、c) 11 例、d) 11 例、e) AUC₀₋₂₄、f) AUC₀₋₄

6.2.4 母集団薬物動態解析

6.2.4.1 海外臨床試験 (CTD 5.3.3.5.2、5.3.3.5.4)

海外臨床試験⁴⁾から得られた本剤投与後の血漿中濃度データ (310 例、8429 測定点) を用いて、NONMEM version V により母集団薬物動態解析が実施された。構造モデルとして 1 次吸収過程と 1 次消失過程を含む 2-コンパートメントモデルが選択され、いずれの薬物動態パラメータにおいても共変量は選択⁵⁾されず、最終モデルとされた。最終モデルより推定された主な母集団薬物動態パラメータ (%CV) は、CL/F : 18.1 (1.78) L/h、Vc/F : 59.2 (2.19) L、Q/F : 1.59 (3.66) L/h、Vp/F : 30.2 (4.63) L、Ka : 1.50 (3.24) h⁻¹ であった。

得られた母集団薬物動態モデル、及び BILA459-04 試験 (CTD 5.3.4.1.4) 及び BILA459-05 試験 (CTD 5.3.3.3.1) より、本剤の膨疹及び紅斑に対する抑制作用の薬物動態/薬力学モデルが構築された。間接反応モデルが選択され、膨疹抑制作用に関する母集団パラメータの推定値 (%CV) は、K_{on} : 0.437 (13.3) cm²/h、K_{off} : 1.09 (10.9) h⁻¹、IC₅₀ : 5.15 (2.56) ng/mL、紅斑抑制作用に関する母集団パラメータの推定値 (%CV) は、K_{on} : 11.1 (9.09) cm²/h、K_{off} : 1.03 (9.25) h⁻¹、IC₅₀ : 1.25 (13.8) ng/mL であった。

6.2.4.2 国内臨床試験 (CTD 5.3.3.5.1)

国内臨床薬理試験 (10055010 試験) から得られた本剤投与後の血漿中濃度データ (45 例) を用いて、NONMEM version 6.2 により母集団薬物動態解析が実施された。構造モデルとして 1 次吸収過程と 1 次消失過程を含む 2-コンパートメントモデルが選択され、いずれの薬物動態パラメータにおいても共変量⁶⁾は選択されず、最終モデルとされた。最終モデルより推定された主な母集団薬物動態パラメータ (%CV) は、CL/F : 14.4 (4) L/h、Vc/F : 51.2 (5) L、Q/F : 1.55 (8) L/h、Vp/F : 20.2 (9) L、Ka : 1.7 (7) h⁻¹ であった。

得られた母集団薬物動態モデル、及び 10055010 試験の単回投与時の成績 (27 例) を用いて、本剤の膨疹及び紅斑に対する抑制作用の薬物動態/薬力学モデルが構築された。日本人における薬物動態/薬力学モデルは、海外臨床試験で構築された薬物動態/薬力学モデル (6.2.4.1 参照) を基に構築された。膨疹抑制作用に関する母集団パラメータの推定値 (%CV) は、K_{on} : 0.839 (4) cm²/h、K_{off} : 1.72 (7) h⁻¹、IC₅₀ :

⁴⁾ 459-01、459-02、459-03、459-04、459-05、CIM/02/100/01、BILA459-06、BILA459-07、BILA459-08、BILA459-09、BILA459-10 及び BILA459-11 試験

⁵⁾ 共変量として、性別、年齢、身長、体重、アルブミン、クレアチニン、AST、BUN、GGT、ビリルビン、脈拍数及びアルカリホスファターゼが検討された。

⁶⁾ 共変量として、年齢、体重、身長、試験、アルブミン、ビリルビン、AST、ALT、BUN、クレアチニン及びアルカリホスファターゼが検討された。

1.03 (11) ng/mL、紅斑抑制作用に関する母集団パラメータの推定値は、 K_{on} : 13.9 cm²/h、 K_{off} : 1.67 h⁻¹、 IC_{50} : 0.348 ng/mL であった。

6.2.5 薬力学的解析

6.2.5.1 抗ヒスタミン活性 (CTD 5.3.4.1.4 : BILA459-04 試験 [年 月 ~ 月])

健康成人 (21 例) を対象とした海外臨床薬理試験において、本剤 2.5、5、10、20、50 mg、セチリジン 10 mg 又はプラセボを単回経口投与したときの膨疹及び紅斑の抑制作用が検討された。投与後 24 時間における膨疹に対する抑制率は、本剤 2.5、5、10、20、50 mg 及びセチリジン 10 mg でそれぞれ 6.7、31.1、16.5、26.5、68.8 及び 46.4% であり、紅斑に対する抑制率は、それぞれ 38.9、44.4、53.4、66.0、84.0 及び 77.2% であった。

6.2.5.2 自動車運転能に及ぼす影響 (CTD 5.3.4.1.1 : BILA2707/UMA 試験 [年 月 ~ 年 月])

健康成人 (22 例) を対象とした海外臨床薬理試験において、本剤 20、40 mg 又はヒドロキシジン 50 mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときの自動車運転能に及ぼす影響が検討された。主要評価項目である投与後 1 時間における側線からのずれのプラセボとの差 [95% 信頼区間] は、投与 1 日目では本剤 20、40 mg 及びヒドロキシジン 50 mg でそれぞれ 0.80 [-0.53, 2.13]、0.44 [-0.48, 1.35] 及び 4.76 [3.21, 6.32] cm、投与 8 日目ではそれぞれ 0.39 [-1.04, 1.81]、0.49 [-0.69, 1.67] 及び 2.21 [0.98, 3.45] cm であり、いずれの時点でも本剤とプラセボとの間に明らかな差は認められなかった。

6.2.5.3 心室再分極に及ぼす影響 (CTD 5.3.4.1.3 : BILA459-09 試験 [2006 年 9 月 ~ 12 月])

健康成人 (30 例) を対象とした海外臨床薬理試験において、本剤 20 又は 100 mg を 1 日 1 回 4 日間反復経口投与したときの血漿中本剤濃度と QT/QTc の関係が検討された。QTcNi のベースラインからの変化量のプラセボとの差の最大値は、本剤 20 mg 投与では投与後 1 時間で 3.5 msec (片側 95%CI の上限 : 6.30 msec)、本剤 100 mg 投与では、投与後 1 時間で 5.0 msec (片側 95%CI の上限 : 7.87 msec) であった。いずれの投与量においても、片側 95%CI の上限の最大値は QT/QTc 延長の判断基準となる 10 msec を上回らなかった。本剤 20 mg とケトコナゾール 400 mg の併用では、投与後 3 時間で 9.3 msec (片側 95%CI の上限 : 12.16 msec) であり、ケトコナゾールに起因して誘発された可能性が考えられた。また、血漿中本剤濃度と QTcNi 変化量との関連は認められなかった。

6.2.5.4 中枢神経系への影響 (CTD 5.3.4.1.5 : CIM/02/100/01 試験 [年 月 ~ 月])

健康成人 (20 例) を対象とした海外臨床薬理試験において、本剤 20、40、80 mg 及びヒドロキシジン 25 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、精神運動機能検査 (臨界フリッカー融合頻度の閾値、平均反応時間、正しくキャンセルできた記号数、正しく点を打つことのできた長方形の数) 及び心的状態の主観的評価 (抑鬱、活動、怒り、不安、傾眠状態) への影響が検討された。ヒドロキシジン 25 mg 及び本剤 80 mg では精神運動機能及び心的状態の主観的評価の低下、本剤 40 mg では心的状態の主観的評価の低下が認められたが、本剤 20 mg では精神運動機能及び心的状態の主観的評価についてプラセボの間に違いは認められなかった。

6.2.5.5 アルコール併用時の中枢神経系への影響 (CTD 5.3.4.1.6 : CIM/04/100/07 試験 [年 月 ~ 月])

健康成人（24 例）を対象とした海外臨床薬理試験において、本剤 20、80 mg、セチリジン 10 mg 及びヒドロキシジン 25 mg をアルコール（0.8 g/kg）と同時に単回経口投与したときの中枢神経系への影響が検討された。精神運動機能検査において、ヒドロキシジン 25 mg との併用で最も影響が大きく、本剤 80 mg との併用、セチリジン 10 mg との併用の順で影響が大きく、アルコールと本剤 20 mg の併用では、アルコール単独と同程度の影響が認められた。

6.2.5.6 ロラゼパム併用時の中枢神経系への影響（CTD 5.3.4.1.7：CIM/06/100/01 試験 [年 月～ 月] ）

健康成人（17 例）を対象とした海外臨床薬理試験において、本剤 20 mg を単回又は 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときのロラゼパム 3 mg による中枢神経系抑制作用への影響が検討された。精神運動機能検査及び心的状態の主観的評価において、本剤とロラゼパムの併用投与とロラゼパム単独投与との間で差は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 腎機能障害を有する患者への投与について

機構は、腎障害の重症度に伴い本剤の曝露量の上昇が認められていることから、腎機能障害患者に本剤を投与したときの安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

腎機能障害被験者を対象とした海外臨床薬理試験（BILA2808/RI 試験）において、表 13 のとおり、腎機能の低下に伴って本剤の曝露量は増加した（6.2.2.2 参照）。一方、腎機能障害患者の血漿中濃度は CIM/02/100/01 試験で精神運動機能低下が認められなかった本剤 40 mg の 7 日間反復投与後の血漿中濃度、及び国内臨床第 I 相試験の 10055010 試験で本剤 50 mg の 14 日間反復投与後の血漿中濃度よりも低かったことから、本剤の腎機能障害患者の安全性に対する薬物動態の変化は、臨床的に意義のある変化ではないと考えられた。BILA2808/RI 試験で発現した有害事象は表 15 のとおりであり、腎機能障害の重症度による有害事象発現の増加傾向は認められず、また発現した事象は全て軽度であった。

以上より、本剤が腎機能障害患者に及ぼす臨床的な影響は低く、腎機能障害患者への本剤投与時に、特段の用量調節の必要性は低いと考えた。

表 15 BILA2808/RI 試験における腎機能障害の重症度別有害事象

事象名	正常被験者 (6 例)	腎機能障害被験者			全体 (24 例)
		軽度 (6 例)	中等度 (6 例)	重度 (6 例)	
下痢	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (12.5)
腹部不快感	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
頭痛	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.2)
緊張性頭痛	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
食欲不振	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.2)

例数 (%)

機構は、現時点で、腎機能障害患者における本剤投与による安全性上のリスクが増大する可能性は示唆されておらず、腎機能障害患者への本剤投与時に用量調節の必要はないと考えるものの、腎機能の低下により本剤の曝露量の増大が認められることから、腎機能の低下が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響については、引き続き注視する必要があると考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性の評価資料として、季節性アレルギー性鼻炎患者、通年性アレルギー性鼻炎患者、慢性蕁麻疹患者、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症）に伴うそう痒患者を対象とした国内臨床試験（10055020 試験〔CTD5.3.5.1.1〕、10055030 試験〔CTD5.3.5.1.2〕、10055050 試験〔CTD5.3.5.1.11〕、10055040 試験〔CTD5.3.5.2.1〕、10055060 試験〔CTD5.3.5.2.3〕）の成績等が提出された。なお、フェキソフェナジンの投与量は、フェキソフェナジン塩酸塩としての投与量を示す。

7.1 季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1.1：10055020 試験〔2013 年 8 月～2014 年 1 月〕）

スギ花粉症患者⁷⁾（目標例数 130 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ及びフェキソフェナジンを対照とした無作為化二重盲検クロスオーバー比較試験が実施された。

本試験は 4 剤 4 期のクロスオーバー比較試験で、各投与期は曝露室にてスギ花粉を 4 時間曝露し、治験薬は曝露開始 1 時間後、及び 13 時間後に経口投与し、1 回目の治験薬投与後 22 時間よりスギ花粉を 4 時間曝露することと設定された（本剤投与期の 2 回目はプラセボを投与）。また、各投与期の間には、10～28 日間以内のウォッシュアウト期間が設定された。

無作為化された 136 例全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされた。また、FAS のうち、有効性データの欠測 9 例、用法・用量不遵守 1 例の 10 例を除いた 126 例が PPS とされ、PPS が有効性解析対象集団とされた。中止は 3.7%（5/136 例）に認められ、中止理由は、同意撤回 2 例、被験者都合 2 例、有害事象 1 例（鼻咽頭炎）であった。

有効性の主要評価項目である、Day 1 の治験薬投与後 0～3 時間の TNSS⁸⁾の合計は表 16 のとおりであった。

表 16 Day 1 の治験薬投与後 0～3 時間の TNSS の合計（PPS）

	10 mg 投与期	20 mg 投与期	フェキソフェナジン投与期	プラセボ投与期
平均値±標準偏差（例数）	69.7±26.7 (126)	67.7±28.4 (126)	73.3±26.0 (126)	85.0±31.1(126)
プラセボ投与期との差 [95%CI] ^{a)} 、p 値 ^{a),b)}	14.5 [10.7, 18.4] p<0.001	16.2 [12.3, 20.1] p<0.001	12.0 [8.1, 15.8] p<0.001	
フェキソフェナジン投与期との差 [95%CI] ^{a)} 、p 値 ^{a),b)}	2.6 [-1.3, 6.4] p=0.194	4.2 [0.4, 8.1] p=0.032		
10 mg 投与期との差 [95%CI] ^{a)} 、p 値 ^{a),b)}		1.7 [-2.2, 5.5] p=0.395		

a) 投与群、投与期、投与順序及び投与前値を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデル

b) 検定の多重性は考慮されていない

有害事象は、10 mg 投与期 6.0%（8/134 例）、20 mg 投与期 6.0%（8/134 例）、フェキソフェナジン投与期 5.9%（8/135 例）、プラセボ投与期 5.2%（7/134 例）に認められ、いずれかの投与期で 2 例以上の発現が認められた有害事象は、鼻咽頭炎（10 mg 投与期 1.5%〔2/134 例〕、20 mg 投与期 1.5%〔2/134 例〕、フェキソフェナジン投与期 1.5%〔2/135 例〕、プラセボ投与期 1.5%〔2/134 例〕）、胃腸炎（10 mg 投与期 0%、20 mg 投与期 1.5%〔2/134 例〕、フェキソフェナジン投与期 1.5%〔2/135 例〕、プラセボ投与期

⁷⁾ 過去 2 シーズンのスギ花粉飛散期にスギ花粉症の症状を有し、抗ヒスタミン薬（経口剤）を含む薬物治療を行っており、かつスクリーニング検査時又は同意取得前 1 年以内に実施した血清スギ IgE 抗体が陽性、を満す患者。

⁸⁾ 鼻の 4 症状（鼻汁・くしゃみ発作・鼻閉・鼻内そう痒症）についての症状スコア（各 5 段階〔ただし、10055030 及び 10055040 試験の鼻内そう痒感の評価は 4 段階〕、患者評価）の評価時点又は 1 日の合計スコア。

0%) 及び頭痛 (10 mg 投与期 0.7% [1/134 例]、20 mg 投与期 0%、フェキソフェナジン投与期 1.5% [2/135 例]、プラセボ投与期 0%) であった。死亡、重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は、10 mg 投与期に 1 例 (0.7%、鼻咽頭炎) 認められた。治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

副作用は、10 mg 投与期 0.7% (1/134 例)、20 mg 投与期 0%、フェキソフェナジン投与期 2.2% (3/135 例)、プラセボ投与期 0%に認められた。

7.2 通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.2 : 10055030 試験 [2014 年 7 月～2015 年 1 月])

18 歳以上の通年性アレルギー性鼻炎患者⁹⁾ (目標例数 750 例 [各群 250 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ及びフェキソフェナジンを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボを 1 日 2 回 1 週間経口投与後、本剤 20 mg を 1 日 1 回 (2 回目はプラセボを投与)、フェキソフェナジン 60 mg 又はプラセボを空腹時に 1 日 2 回 2 週間経口投与することと設定された。

本登録前 3 日間の TNSS の合計 (16～23 点、24 点以上) を層別因子として、無作為化¹⁰⁾された 765 例のうち、治験薬未投与であった 1 例を除いた 764 例 (20 mg 群 255 例、フェキソフェナジン群 254 例、プラセボ群 255 例) が安全性解析対象集団とされ、そのうち、Day10～13 における TNSS の欠測 14 例、選択・除外基準に抵触 2 例、及び選択・除外基準に抵触かつ Day10～13 における TNSS の欠測 1 例の 17 例を除いた 747 例 (20 mg 群 249 例、フェキソフェナジン群 247 例、プラセボ群 251 例) が FAS¹¹⁾とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は 21 例 (20 mg 群 5 例、フェキソフェナジン群 9 例、プラセボ群 7 例) であり、主な中止理由は、医師判断 (20 mg 群 5 例、フェキソフェナジン群 4 例、プラセボ群 3 例) 及び被験者都合 (フェキソフェナジン群 4 例、プラセボ群 2 例) であった。

有効性の主要評価項目である、Day 10～13 の TNSS のベースラインからの変化量は表 17 のとおりであり、プラセボ群と 20 mg 群との対比較において、統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 20 mg の優越性が検証された。

⁹⁾ 2 年以上通年性アレルギー性鼻炎の症状を有し、鼻誘発テスト (ハウスダスト) が陽性、血清特異的 IgE 定量検査でハウスダスト、ヤケヒョウヒダニ又はコナヒョウヒダニのいずれかに対し陽性、を満たす患者。

¹⁰⁾ ①本登録前 3 日間の TNSS の合計スコアが 16 点以上 (最大 45 点)、鼻汁、くしゃみ発作の各症状スコアの合計スコアのいずれかが 5 点以上 (最大 12 点)、②仮登録前 3 日間及び本登録前 3 日間の患者日記の症状スコアが漏れなく記載され、観察期全体の患者日記の症状スコアの記入率及び治験薬の服薬率が 80%以上である、を満たす患者が無作為化された。

¹¹⁾ 治験薬が 1 回以上投与され、選択・除外基準を満たし、主要評価項目である TNSS が Day 10～13 のうち 2 日間以上存在する患者。

表 17 Day10～13 の TNSS のベースラインからの変化量 (FAS、OC^{a)})

	20 mg 群	フェキソフェナジン群	プラセボ群
ベースライン ^{b)}	7.48±1.54 (249)	7.38±1.43(247)	7.33±1.49 (251)
Day10～13 の平均	6.48±2.12 (249)	6.42±1.97 (247)	6.73±1.87 (251)
ベースラインからの変化量	-1.00±1.83 (249)	-0.96±1.87 (247)	-0.60±1.72 (251)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{c)} 、 p 値 ^{c)}	-0.35 [-0.65, -0.05] p=0.023	-0.34 [-0.64, -0.04]	

平均値±標準偏差 (例数)

a) Observed Cases (欠測値の補完なし)

b) Day-3～Day0 の平均

c) 投与群、ベースライン値及び施設を説明変数とした線形モデル (ただし、20mg 群の解析ではフェキソフェナジン群のデータは用いない)

有害事象は、20 mg 群 7.5% (19/255 例)、フェキソフェナジン群 5.5% (14/254 例)、プラセボ群 4.7% (12/255 例) に認められ、主な有害事象は表 18 のとおりであった。死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、20 mg 群 2.0% (5/255 例)、フェキソフェナジン群 2.0% (5/254 例)、プラセボ群 0.8% (2/255 例) に認められた。

表 18 いずれかの群で 2 例以上の発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	20 mg 群 (255 例)	フェキソフェナジン群 (254 例)	プラセボ群 (255 例)
鼻咽頭炎	4 (1.6)	3 (1.2)	4 (1.6)
尿中ウロビリノーゲン増加	2 (0.8)	1 (0.4)	0
傾眠	2 (0.8)	1 (0.4)	0
頭痛	1 (0.4)	2 (0.8)	0

例数 (%)

7.3 慢性蕁麻疹患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.11 : 10055050 試験 [2014 年 7 月～11 月])

18 歳以上の慢性蕁麻疹患者¹²⁾ (目標例数 300 例 [各群 100 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 10 mg、20 mg 又はプラセボを空腹時に 1 日 1 回 2 週間経口投与することと設定された。

患者の重症度 (本登録前 3 日間のかゆみのスコア [日中及び夜間の合計] と発斑の総合スコアの合計 (25 点未満・25 点以上) 及び年齢 (65 歳以上・65 歳未満) を層別因子として、無作為化¹³⁾された 304 例 (10 mg 群 100 例、20 mg 群 101 例、プラセボ群 103 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、そのうち、Day8～14 における TSS¹⁴⁾の欠測 10 例を除いた 294 例 (10 mg 群 99 例、20 mg 群 100 例、プラセボ群 95 例) が FAS¹⁵⁾とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は 12 例 (10 mg 群 1 例、20 mg 群 2 例、プラセボ群 9 例) であり、中止理由は、効果不十分又は症状の悪化 7 例 (20 mg 群 1 例、プラセボ群 6 例) 及び同意の撤回 5 例 (10 mg 群 1 例、20 mg 群 1 例、プラセボ群 3 例) であった。

¹²⁾ 4 週間以上前から原因不明の発疹を繰り返す慢性蕁麻疹と診断された患者。

¹³⁾ ①本登録前 3 日間のかゆみスコア (日中及び夜間の合計) の合計が 8 点以上 (最大 24 点)、発斑の評価基準における総合スコアの合計が 5 点以上 (最大 9 点)、②本登録前 3 日間の患者日記の症状スコアが漏れなく記載され、観察期全体の患者日記の症状スコアの記入率が 80%以上、を満たす患者が無作為化された。

¹⁴⁾ 発斑の評価基準における総合スコア (4 段階、患者評価) とかゆみスコア (日中及び夜間の平均、各 5 段階、患者評価) の 1 日の合計スコア。ただし、アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験においては、鼻の 4 症状 (鼻汁・くしゃみ発作・鼻閉・鼻内そう痒感) についての症状スコア (各 5 段階 [ただし、10055030 及び 10055040 試験の鼻内そう痒感の評価は 4 段階]、患者評価) と眼症状 (眼のかゆみ・流涙) についての症状スコア (各 5 段階、患者評価) の 1 日の合計スコア。

¹⁵⁾ 治験薬が 1 回以上投与され、選択・除外基準を満たし、主要評価項目である TSS が Day8～14 のうち 4 日間以上存在する患者。

有効性の主要評価項目である、Day 8～14 の TSS のベースラインからの変化量は表 19 のとおりであり、プラセボ群と 20 mg 群及び 10 mg 群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 20 mg 及び 10 mg の優越性が検証された。

表 19 Day8～14 の TSS のベースラインからの変化量 (FAS、OC^{a)})

	10 mg 群	20 mg 群	プラセボ群
ベースライン ^{b)}	4.54±0.91 (99)	4.54±0.89 (100)	4.49±0.95 (95)
Day 8～14 の平均	1.30±1.14 (99)	1.52±1.36 (100)	3.02±1.32 (95)
ベースラインからの変化量	-3.24±1.45 (99)	-3.02±1.63 (100)	-1.47±1.24 (95)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{c)} 、 p 値 ^{c), d)}	-1.73 [-2.09, -1.37] p<0.001	-1.52 [-1.89, -1.15] p<0.001	

平均値±標準偏差 (例数)

a) Observed Cases (欠測値の補完なし)

b) Day-3～Day0 の平均

c) 投与群及びベースライン値を説明変数とした線形モデル (ただし、20 mg 群の解析では 10 mg のデータは用いない)

d) 高用量からの閉手順により多重性を調整

有害事象は、10 mg 群 24.0% (24/100 例)、20 mg 群 13.9% (14/101 例)、プラセボ群 19.4% (20/103 例) に認められ、主な有害事象は表 20 のとおりであった。死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、10 mg 群 6.0% (6/100 例)、20 mg 群 2.0% (2/101 例)、プラセボ群 2.9% (3/103 例) に認められた。

表 20 いずれかの疾患群で 2 例以上の発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	10 mg 群 (100 例)	20 mg 群 (101 例)	プラセボ群 (103 例)
鼻咽頭炎	5 (5.0)	4 (4.0)	4 (3.9)
頭痛	3 (3.0)	2 (2.0)	1 (1.0)
傾眠	2 (2.0)	0	3 (2.9)
口腔咽頭痛	2 (2.0)	0	0
口内炎	1 (1.0)	0	2 (1.9)
接触皮膚炎	0	2 (2.0)	0
月経困難症	0	0	2 (1.9)
湿疹	0	0	2 (1.9)

例数 (%)

7.4 通年性アレルギー性鼻炎及び季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内非盲検非対照試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 10055040 試験 [2014 年 8 月～2015 年 10 月])

18 歳以上の通年性アレルギー性鼻炎患者¹⁶⁾ 及び季節性アレルギー性鼻炎患者¹⁷⁾ (目標例数 120 例 [各患者 60 例]) を対象に、本剤の安全性等を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

¹⁶⁾ ①2 年以上通年性アレルギー性鼻炎の症状を有し、②鼻誘発テスト (ハウスダスト) が陽性、③血清特異的 IgE 定量検査でハウスダスト、ヤケヒョウヒダニ又はコナヒョウヒダニのいずれかに対して陽性、④本登録前 3 日間の TNSS の合計スコアが 16 点以上 (最大 45 点) であり鼻汁・くしゃみ発作の各症状スコアの合計スコアのいずれかが 5 点以上 (最大 12 点)、⑤本登録前 3 日間の患者日記の症状スコアが漏れなく記載され観察期全体の患者日記の症状スコアの記入率が 80%以上、を満たす患者。

¹⁷⁾ ①2 年以上スギ・ヒノキ花粉飛散シーズンに症状を有し、②血清特異的 IgE 定量検査でスギ及びヒノキに対し陽性、③本登録前 3 日間の TNSS の合計スコアが 24 点以上 (最大 45 点) であり鼻汁・くしゃみ発作の各症状スコアの合計スコアのいずれかが 6 点以上 (最大 12 点)、④本登録前 3 日間の患者日記の症状スコアが漏れなく記載され観察期全体の患者日記の症状スコアの記入率が 80%以上、を満たす患者。

用法・用量は、本剤 20 mg を空腹時に 1 日 1 回 12 週間経口投与することと設定され（治療期）、その後、移行基準¹⁸⁾に合致した通年性アレルギー性鼻炎患者は、最長 40 週間の継続投与期に移行可能と設定された。

本登録された 122 例（通年性アレルギー性鼻炎患者 64 例、季節性アレルギー性鼻炎患者 58 例）全例が長期有効性評価例及び安全性解析対象集団とされた。治療期における中止例は 3 例（通年性アレルギー性鼻炎患者 2 例、季節性アレルギー性鼻炎患者 1 例）であり、中止理由は、同意の撤回、効果不十分又は症状の悪化及び被験者の都合各 1 例であった。

有効性の評価項目である、TNSS のベースラインからの変化量の投与後 12 週までの推移は、表 21 のとおりであった。

表 21 TNSS のベースラインからの変化量の投与 12 週後までの推移（長期有効性評価例、OC^{a)}）

		ベースライン ^{b)}	Day1~3	2 週 ^{c)}	4 週 ^{c)}	8 週 ^{c)}	12 週 ^{c)}	最終評価 ^{d)}
通年性アレルギー性鼻炎	TNSS	7.76±1.70 (64)	6.28±2.01 (64)	6.27±2.12 (63)	6.22±2.02 (63)	5.91±1.94 (63)	5.92±1.83 (62)	6.00±1.94 (64)
	ベースラインからの変化量		-1.48 ±1.58	-1.50 ±1.88	-1.49 ±2.04	-1.79 ±1.83	-1.82 ±1.72	-1.76 ±1.73
季節性アレルギー性鼻炎	TNSS	10.06±1.35 (58)	7.83±2.26 (58)	7.90±1.69 (58)	7.15±2.38 (58)	4.30±2.01 (57)	7.14 (1)	3.46±2.34 (58)
	ベースラインからの変化量		-2.22 ±2.29	-2.15 ±2.11	-2.91 ±2.38	-5.79 ±2.36	-3.61	-6.60 ±2.74

平均値±標準偏差（例数）

a) Observed Cases（欠測値の補完なし）

b) Day-3～Day0 の平均

c) 来院前 7 日間の平均

d) 各患者の最後の評価時点

治療期における有害事象は、24.6%（30/122 例）に認められ、疾患別の内訳は、通年性アレルギー性鼻炎患者 31.3%（20/64 例）、季節性アレルギー性鼻炎患者 17.2%（10/58 例）であった。主な有害事象は表 22 のとおりであった。死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、3.3%（4/122 例）に認められ、疾患別の内訳は、通年性アレルギー性鼻炎患者 6.3%（4/64 例）、季節性アレルギー性鼻炎患者 0%であった。

表 22 いずれかの疾患で 2 例以上の発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団、12 週）

	通年性アレルギー性鼻炎 (64 例)	季節性アレルギー性鼻炎 (58 例)	全体 (122 例)
鼻咽頭炎	5 (7.8)	5 (8.6)	10 (8.2)
口渇	2 (3.1)	0	2 (1.6)
血中トリグリセリド増加	2 (3.1)	0	2 (1.6)
尿中蛋白陽性	2 (3.1)	0	2 (1.6)
頭痛	2 (3.1)	0	2 (1.6)
上気道の炎症	0	2 (3.4)	2 (1.6)

例数 (%)

全期間（治療期及び継続投与期）における通年性アレルギー性鼻炎の有害事象は、73.4%（47/64 例）に認められ、主な有害事象は表 23 のとおりであった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、腺

¹⁸⁾ TNSS のベースラインに対する治療期 12 週時の期間平均変化量により症状の改善が認められ、かつ高度な副作用の発現などがない、を満たす通年性アレルギー性鼻炎患者。

筋症が1例に認められたものの、治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、6.3% (4/64 例) に認められた。

表 23 2 例以上の発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団、全期間)

	通年性アレルギー性鼻炎 (64 例)
季節性アレルギー	33 (51.6)
鼻咽頭炎	13 (20.3)
血中トリグリセリド増加	4 (6.3)
頭痛	3 (4.7)
上腹部痛	2 (3.1)
口渇	2 (3.1)
胃腸炎	2 (3.1)
インフルエンザ	2 (3.1)
交通事故	2 (3.1)
白血球数増加	2 (3.1)
尿中蛋白陽性	2 (3.1)
背部痛	2 (3.1)
アレルギー性気管支炎	2 (3.1)
湿疹	2 (3.1)

例数 (%)

7.5 慢性蕁麻疹患者及び皮膚疾患に伴うそう痒患者を対象とした国内非盲検非対照試験 (CTD 5.3.5.2.3 : 10055060 試験 [2014 年 5 月～2015 年 8 月])

18 歳以上の慢性蕁麻疹患者及び皮膚疾患 (湿疹・皮膚炎、痒疹及び皮膚そう痒症) に伴うそう痒患者¹⁹⁾ (目標症例数 170 例 [慢性蕁麻疹患者 50 例、湿疹・皮膚炎患者 70 例、痒疹患者 20 例、皮膚そう痒症患者 30 例]) を対象に、本剤の安全性等を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 20 mg を空腹時に 1 日 1 回 12 週間経口投与することと設定され (治療期)、その後、移行基準²⁰⁾に合致した患者は、最長 40 週間の継続投与期に移行可能と設定された。

本登録された 198 例のうち、治験薬未投与であった 1 例を除いた 197 例 (慢性蕁麻疹患者 56 例、湿疹・皮膚炎患者 85 例、痒疹患者 24 例、皮膚そう痒症患者 32 例) が安全性解析対象集団とされ、そのうち、選択・除外基準に抵触した 2 例を除いた 195 例 (慢性蕁麻疹患者 55 例、湿疹・皮膚炎患者 85 例、痒疹患者 24 例、皮膚そう痒症患者 31 例) が長期有効性評価例とされた。治療期における中止例は 16 例 (慢性蕁麻疹患者 3 例、湿疹・皮膚炎患者 6 例、痒疹患者 4 例、皮膚そう痒症患者 3 例) であり、主な中止理由は、効果不十分又は症状の悪化 6 例 (湿疹・皮膚炎患者 4 例、痒疹患者 1 例、皮膚そう痒症患者 1 例) 及び治験担当医師判断 6 例 (慢性蕁麻疹患者 1 例、湿疹・皮膚炎患者 2 例、痒疹患者 3 例) であった。

有効性の評価項目である、TSS 及びかゆみスコア (日中及び夜間の平均) のベースラインからの変化量の投与後 12 週までの推移は、表 24 のとおりであった。

¹⁹⁾ ①同意取得 4 週間以上前から原因不明の発疹を繰り返す慢性蕁麻疹と診断された、又は皮膚疾患に伴うそう痒のいずれかの群に該当する疾患であると診断された、②本登録前 3 日間の患者評価でかゆみスコア (日中及び夜間の合計) の合計が 8 点以上 (最大 24 点)、③慢性蕁麻疹患者では、本登録前 3 日間の発疹の評価基準における総合スコアの合計が 5 点以上 (最大 9 点)、④本登録前 3 日間の患者日記の症状スコアが漏れなく記載され観察期全体の患者日記の症状スコアの記入率が 80%以上、を満たす患者。

²⁰⁾ 慢性蕁麻疹患者においては TSS、皮膚疾患に伴うそう痒においてはかゆみスコアのベースラインに対する治療期 12 週時の期間平均変化量により症状の改善が認められ、かつ高度な副作用の発現等が認められない、を満たす患者。

表 24 TSS 及びかゆみスコアのベースラインからの変化量の投与 12 週後までの推移（長期有効性評価例、OC^{a)}）

		ベースライン ^{b)}	Day1~3	2 週 ^{c)}	4 週 ^{c)}	8 週 ^{c)}	12 週 ^{c)}	最終評価 ^{d)}
慢性蕁麻疹	TSS	4.43±0.82 (55)	1.93±1.44 (55)	1.43±1.36 (55)	1.40±1.28 (54)	1.17±1.25 (55)	0.99±1.11 (53)	1.01±1.14 (55)
	ベースライン からの変化量		-2.51± 1.49	-3.01± 1.52	-3.04± 1.38	-3.27± 1.28	-3.45± 1.17	-3.42± 1.18
湿疹・皮膚炎	かゆみスコア	2.16±0.54 (85)	1.73±0.64 (85)	1.60±0.59 (84)	1.47±0.67 (82)	1.34±0.71 (81)	1.19±0.69 (78)	1.20±0.75 (85)
	ベースライン からの変化量		-0.43± 0.53	-0.55± 0.54	-0.67± 0.56	-0.81± 0.64	-0.98± 0.67	-0.96± 0.67
痒疹	かゆみスコア	1.99±0.50 (24)	1.52±0.61 (24)	1.46±0.68 (23)	1.40±0.81 (23)	1.00±0.67 (22)	1.08±0.67 (20)	1.20±0.73 (24)
	ベースライン からの変化量		-0.47± 0.57	-0.51± 0.69	-0.57± 0.65	-0.95± 0.60	-0.86± 0.66	-0.80± 0.63
皮膚そう痒症	かゆみスコア	2.39±0.73 (31)	1.36±0.83 (31)	0.99±0.76 (30)	0.88±0.64 (28)	0.74±0.67 (28)	0.60±0.59 (28)	0.75±0.74 (31)
	ベースライン からの変化量		-1.03± 0.96	-1.34± 1.05	-1.45± 0.89	-1.55± 0.87	-1.69± 0.91	-1.63± 0.88

平均値±標準偏差（例数）

a) Observed Cases（欠測値の補完なし）

b) Day-3～Day0

c) 来院前 7 日間の平均

d) 各患者の最後の評価時点

治療期における有害事象は、33.5%（66/197 例）に認められ、疾患別の内訳は、慢性蕁麻疹患者 48.2%（27/56 例）、湿疹・皮膚炎患者 24.7%（21/85 例）、痒疹患者 29.2%（7/24 例）、皮膚そう痒症患者 34.4%（11/32 例）であった。主な有害事象は表 25 のとおりであった。死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は 2.0%（4/197 例）に認められ、疾患別の内訳は、慢性蕁麻疹患者 3.6%（2/56 例）、湿疹・皮膚炎患者 1.2%（1/85 例）、痒疹患者 0%、皮膚そう痒症患者 3.1%（1/32 例）であった。

表 25 いずれかの疾患で 2 例以上の発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団、12 週）

	慢性蕁麻疹 (56 例)	湿疹・皮膚炎 (85 例)	痒疹 (24 例)	皮膚そう痒症 (32 例)	全体 (197 例)
鼻咽頭炎	8 (14.3)	6 (7.1)	2 (8.3)	1 (3.1)	17 (8.6)
歯痛	2 (3.6)	0	0	0	2 (1.0)
麦粒腫	2 (3.6)	0	0	0	2 (1.0)
皮膚乳頭腫	2 (3.6)	0	0	0	2 (1.0)
毛包炎	0	3 (3.5)	0	0	3 (1.5)
頭痛	0	2 (2.4)	0	1 (3.1)	3 (1.5)
挫傷	0	2 (2.4)	0	0	2 (1.0)
節足動物刺傷	0	1 (1.2)	0	2 (6.3)	3 (1.5)

例数 (%)

全期間（治療期及び継続投与期）における有害事象は、64.5%（127/197 例）に認められた。疾患別の内訳は、慢性蕁麻疹患者 73.2%（41/56 例）、湿疹・皮膚炎患者 51.8%（44/85 例）、痒疹患者 62.5%（15/24 例）、皮膚そう痒症患者 84.4%（27/32 例）であった。主な有害事象は表 26 のとおりであった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、湿疹・皮膚炎群 3 例（網膜剥離、腰椎骨折及び子宮頸部上皮異形成各 1 例）に認められたものの、いずれも治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は、3 例（口腔咽頭痛、湿疹及び喘息各 1 例）に認められた。

副作用は、2.5%（5/197 例）に認められた。

表 26 いずれかの疾患で 2 例以上の発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団、全期間）

	慢性蕁麻疹 (56 例)	湿疹・皮膚炎 (85 例)	痒疹 (24 例)	皮膚そう痒症 (32 例)	全体 (197 例)
鼻咽頭炎	16 (28.6)	23 (27.1)	7 (29.2)	10 (31.3)	56 (28.4)
接触性皮膚炎	5 (8.9)	1 (1.2)	1 (4.2)	1 (3.1)	8 (4.1)
湿疹	3 (5.4)	0	2 (8.3)	3 (9.4)	8 (4.1)
頭痛	2 (3.6)	3 (3.5)	0	2 (6.3)	7 (3.6)
皮脂欠乏症	0	2 (2.4)	2 (8.3)	3 (9.4)	7 (3.6)
ざ瘡	2 (3.6)	1 (1.2)	1 (4.2)	1 (3.1)	5 (2.5)
節足動物刺傷	2 (3.6)	1 (1.2)	0	2 (6.3)	5 (2.5)
皮脂欠乏性湿疹	2 (3.6)	0	1 (4.2)	2 (6.3)	5 (2.5)
毛包炎	0	5 (5.9)	0	0	5 (2.5)
インフルエンザ	0	3 (3.5)	1 (4.2)	1 (3.1)	5 (2.5)
単純ヘルペス	0	2 (2.4)	0	3 (9.4)	5 (2.5)
皮膚乳頭腫	3 (5.4)	1 (1.2)	0	0	4 (2.0)
副鼻腔炎	3 (5.4)	0	0	1 (3.1)	4 (2.0)
熱傷	2 (3.6)	2 (2.4)	0	0	4 (2.0)
擦過傷	2 (3.6)	1 (1.2)	1 (4.2)	0	4 (2.0)
齦歯	1 (1.8)	2 (2.4)	0	1 (3.1)	4 (2.0)
靱帯捻挫	0	2 (2.4)	2 (8.3)	0	4 (2.0)
手皮膚炎	0	1 (1.2)	0	3 (9.4)	4 (2.0)
歯痛	3 (5.4)	0	0	0	3 (1.5)
麦粒腫	3 (5.4)	0	0	0	3 (1.5)
歯周炎	3 (5.4)	0	0	0	3 (1.5)
血圧上昇	2 (3.6)	1 (1.2)	0	0	3 (1.5)
脂漏性角化症	2 (3.6)	0	0	1 (3.1)	3 (1.5)
咽頭炎	1 (1.8)	0	0	2 (6.3)	3 (1.5)
胃炎	0	0	2 (8.3)	0	2 (1.0)
挫傷	0	2 (2.4)	0	0	2 (1.0)
処置による疼痛	0	2 (2.4)	0	0	2 (1.0)
月経困難症	0	2 (2.4)	0	0	2 (1.0)
過角化	0	0	2 (8.3)	0	2 (1.0)
扁桃炎	0	0	0	2 (6.3)	2 (1.0)

例数 (%)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 アレルギー性鼻炎に対する有効性

申請者は、アレルギー性鼻炎に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（10055030 試験）では、主要評価項目である Day10～13 の TNSS のベースラインからの変化量について、プラセボに対する本剤 20 mg の優越性が検証され、フェキソフェナジンと同程度の有効性が示された。表 27 のとおり、副次評価項目である TSS²¹⁾、T3NSS²²⁾、TOSS²³⁾及び各症状スコア等においても、フェキソフェナジン群と同様に改善傾向が認められた。また、季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（10055020 試験）において、主要評価項目である投与後 0～3 時間の TNSS の合計は、プラセボ群及びフェキソフェナジン群と比較して本剤 20 mg 群で低く、副次評価項目である投与後 22～26 時間の TNSS の合計もプラセボ群と比較して本剤 20 mg 群で低く、フェキソフェナジン群と同程度であった。通年性及び季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内非盲検非対照試験（10055040 試験）において、通年性アレルギー性鼻炎患者と同様

²¹⁾ 鼻の 4 症状（鼻汁・くしゃみ発作・鼻閉・鼻内そう痒感）についての症状スコア（各 5 段階〔鼻内そう痒感のみ 4 段階〕、患者評価）と眼症状（眼のかゆみ・流涙）についての症状スコア（各 5 段階、患者評価）の 1 日の合計スコア。ただし、慢性蕁麻疹患者を対象とした試験においては、発斑の評価基準における総合スコア（4 段階、患者評価）とかゆみスコア（日中及び夜間の平均、各 5 段階、患者評価）の 1 日の合計スコア。

²²⁾ 鼻の 3 症状（鼻汁・くしゃみ発作・鼻内そう痒感）についての症状スコア（各 5 段階〔鼻内そう痒感のみ 4 段階〕、患者評価）の 1 日の合計スコア。

²³⁾ 眼症状（眼のかゆみ・流涙）についての症状スコア（各 5 段階、患者評価）の 1 日の合計スコア。

に、季節性アレルギー性鼻炎患者についても、有効性評価期間を通してベースライン時と比較して TNSS の改善傾向が認められた。

以上より、アレルギー性鼻炎に対する本剤の有効性は示されていると考える。

表 27 10055030 試験における投与 2 週後の有効性成績 (FAS、OC^{a)})

	20 mg 群	フェキソフェナジン群	プラセボ群
TSS	-1.31±2.45 (249) -0.47 [-0.87, -0.07]	-1.47±2.47 (247) -0.64 [-1.04, -0.24]	-0.81±2.31 (251) -
T3NSS	-0.83±1.47 (249) -0.28 [-0.52, -0.04]	-0.80±1.47 (247) -0.29 [-0.53, -0.05]	-0.49±1.36 (251) -
TOSS	-0.30±0.93 (249) -0.12 [-0.27, 0.03]	-0.51±0.90 (247) -0.30 [-0.45, -0.15]	-0.21±0.97 (251) -
鼻汁	-0.30±0.64 (249) -0.09 [-0.19, 0.02]	-0.31±0.66 (247) -0.10 [-0.21, 0.01]	-0.20±0.61 (251) -
くしゃみ発作	-0.23±0.61 (249) -0.12 [-0.21, -0.03]	-0.21±0.58 (247) -0.12 [-0.21, -0.02]	-0.11±0.56 (251) -
鼻閉	-0.18±0.60 (249) -0.07 [-0.16, 0.03]	-0.17±0.59 (247) -0.06 [-0.15, 0.04]	-0.11±0.56 (251) -
鼻内そう痒感	-0.29±0.59 (249) -0.07 [-0.17, 0.02]	-0.28±0.59 (247) -0.07 [-0.17, 0.02]	-0.18±0.56 (251) -
眼のかゆみ	-0.22±0.59 (249) -0.11 [-0.20, -0.01]	-0.33±0.58 (247) -0.20 [-0.29, -0.10]	-0.13±0.63 (251) -
流涙	-0.08±0.49 (249) -0.02 [-0.09, 0.06]	-0.18±0.44 (247) -0.10 [-0.18, -0.03]	-0.08±0.45 (251) -
鼻汁回数	-1.56±4.61 (249) -0.54 [-1.34, 0.25]	-1.55±5.15 (247) -0.43 [-1.23, 0.37]	-0.92±4.75 (251) -
くしゃみ回数	-1.11±3.58 (249) -0.60 [-1.13, -0.08]	-1.01±3.15 (247) -0.63 [-1.16, -0.11]	-0.52±2.98 (251) -

上段：ベースラインからの変化量 [平均値±標準偏差 (例数)]

下段：プラセボ群との差 [95%CI] ^{b)}

a) Observed Cases (欠測値の補完なし)

b) 投与群、ベースライン値及び施設を説明変数とした線形モデル

機構は、10055030 試験において、「治験薬が 1 回以上投与され、選択・除外基準を満たし、主要評価項目である TNSS の Day 10～13 のうち 2 日間以上存在する被験者」との FAS の定義に従い、主要評価項目である TNSS の Day 10～13 のうち 2 日間以上存在しない被験者が、有効性解析対象集団である FAS より除外されたことを踏まえ、これらの除外例を解析対象に含めた場合にも主要解析結果に頑健性が認められることを確認するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

10055030 試験において認められた FAS 除外例 (17 例) について、各症例の脱落時点までの TNSS 及び TSS の経時推移について、特段懸念されるような投与群別の相違は認められなかった。FAS 除外例のうち、TNSS の主要評価項目に用いる期間である Day10～13 のデータが測定されている 2 例、並びに治験薬投与前に脱落した 1 例を除く 14 例については LOCF を用いた補完 (データのある最後の日付の測定値から前に 4 日間分 (最後の 4 日間) のデータの平均値を補完) を行い、計 16 例を FAS に加えた集団を解析対象集団として追加解析を行った結果、プラセボとの差 [95%CI] は、-0.32 [-0.62, -0.03] (投与群、ベースライン値及び施設を説明変数とした線形モデル) であり、結果の頑健性が確認された。

機構は、以下のように考える。

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした 10055030 試験において、主要評価項目である Day10～13 の TNSS のベースラインからの変化量についてプラセボに対する本剤 20 mg 1 日 1 回投与の優越性が検

証されていること、また、通年性及び季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした 10055040 試験において、通年性アレルギー性鼻炎患者と季節性アレルギー性鼻炎患者のいずれも有効性評価期間を通してベースライン時と比較して TNSS の改善傾向が認められていること等から、アレルギー性鼻炎に対する本剤 20 mg 1 日 1 回投与の有効性は期待できると判断した。

7.R.1.2 蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒に対する有効性

申請者は、蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒に対する有効性について、以下のように説明している。

慢性蕁麻疹患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（10055050 試験）において、主要評価項目である Day 8～14 の TSS のベースラインからの変化量について、プラセボに対する本剤 20 mg 及び 10 mg の優越性が検証された。表 28 のとおり、副次評価項目である発斑スコア（総合スコア、紅斑及び膨疹）、かゆみスコア、QOL 総合スコア等についても改善傾向が認められた。また、慢性蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒患者を対象とした国内非盲検非対照試験（10055060 試験）において、慢性蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹及び皮膚そう痒症のいずれの疾患群においても TSS 及びかゆみスコアの改善傾向が認められた。

以上より、蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒に対する本剤の有効性は示されていると考える。

表 28 10055050 試験における投与 2 週後の有効性成績（FAS、OC^{a)}）

	10 mg 群	20 mg 群	プラセボ群
発斑（総合）	-1.45±0.70 (99) -0.72 [-0.90, -0.54]	-1.38±0.75 (100) -0.66 [-0.83, -0.48]	-0.71±0.63 (95) -
発斑（紅斑）	-1.37±0.77 (99) -0.73 [-0.91, -0.54]	-1.32±0.84 (100) -0.67 [-0.85, -0.48]	-0.66±0.65 (95) -
発斑（膨疹）	-1.43±0.77 (99) -0.79 [-0.97, -0.61]	-1.41±0.88 (100) -0.74 [-0.93, -0.56]	-0.70±0.74 (95) -
かゆみ （日中及び夜間の平均）	-1.80±0.85 (99) -1.01 [-1.21, -0.81]	-1.64±0.99 (100) -0.86 [-1.06, -0.66]	-0.76±0.68 (95) -
QOL（総合得点） ^{b)}	-7.2±5.1 (99) -3.2 [-4.5, -1.9]	-6.4±5.1 (100) -2.4 [-3.7, -1.1]	-4.0±3.9 (95) -

上段：ベースラインからの変化量〔平均値±標準偏差（例数）〕

下段：下段：プラセボ群との差〔95%CI〕^{c)}

a) Observed Cases（欠測値の補完なし）

b) 最終評価時

c) 投与群及びベースライン値を説明変数とした線形モデル（ただし、QOL 評価は除く）

機構は、慢性蕁麻疹患者を対象とした 10055050 試験において、プラセボに対する本剤 20 mg 及び 10 mg の優越性が検証されたこと、慢性蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒患者を対象とした 10055060 試験において、いずれの疾患群でも TSS 及びかゆみスコアの改善傾向が認められたこと等から、蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒に対する本剤 20 mg 1 日 1 回の有効性は期待できると判断した。

7.R.2 安全性について

申請者は、本剤の安全性について、アレルギー性鼻炎又は慢性蕁麻疹患者を対象とした国内プラセボ対照臨床試験 2 試験（10055030 試験、10055050 試験。以下、国内 2 試験併合データ）及び国内臨床試験 4 試験（10055030 試験、10055040 試験、10055050 試験、10055060 試験。以下、国内 4 試験併合データ）を併合したデータ、並びに海外第Ⅱ相試験 4 試験（BILA0401、BILA0701、BILA0501 及び BILA0601）

及び第Ⅲ相試験（BILA0802、BILA1003、BILA1704、BILA1503 及び BILA2006）を併合したデータ（以下、海外 9 試験併合データ²⁴⁾）等に基づき、以下のように説明している。

国内 2 試験併合データにおける本剤の安全性の概要は、表 29 のとおりであった。本剤 20 mg 群の有害事象の発現率はプラセボ群と明らかな差を認めず、また、フェキソフェナジン群と同程度であった。

本剤 20 mg 群と 10 mg 群の有害事象の発現率を比較した結果、有害事象の発現率は本剤 10 mg 群で高かったが、本剤 10 mg 群で発現した有害事象の多くは各 1 例で発現したものであり、本剤 20 mg 群及び 10 mg 群で発現した有害事象の種類に大きな違いは認められなかった。

表 29 安全性の概要（国内 2 試験併合データ）

	20 mg 群 (356 例)	10 mg 群 (100 例)	プラセボ群 (358 例)	フェキソフェナジン群 (254 例)
有害事象	33 (9.3)	24 (24.0)	32 (8.9)	14 (5.5)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0	0
副作用	7 (2.0)	6 (6.0)	5 (1.4)	5 (2.0)
いずれかの投与群で 2%以上の発現が認められた有害事象				
鼻咽頭炎	8 (2.2)	5 (5.0)	8 (2.2)	3 (1.2)
頭痛	3 (0.8)	3 (3.0)	1 (0.3)	2 (0.8)
傾眠	2 (0.6)	2 (2.0)	3 (0.8)	1 (0.4)
口腔咽頭痛	0	2 (2.0)	1 (0.3)	0

例数 (%)

海外 9 試験併合データにおける本剤の安全性の概要は、表 30 のとおりであった。有害事象の発現率について、本剤 20 mg 群とプラセボ群で明らかな差は認められなかった。本剤 20 mg において中止に至った有害事象は 0.7% (9/1,358 例)、重篤な有害事象は 0.1% (2/1,358 例) に認めたが、これらの発現率はプラセボ群と明らかな差は認められず、実薬対照群と同程度であった。

表 30 安全性の概要（海外 9 試験併合データ）

	20 mg 群 (1,358 例)	10 mg 群 (263 例)	本剤併合群 (2,186 例)	プラセボ群 (1,362 例)	セチリジン群 (686 例)	デスロラタジン群 (242 例)	レボセチリジン群 (165 例)
有害事象	481 (35.4)	95 (36.1)	793 (36.3)	471 (34.6)	252 (36.7)	79 (32.6)	61 (37.0)
死亡	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	2 (0.1)	2 (0.8)	4 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
中止に至った有害事象	9 (0.7)	5 (1.9)	19 (0.9)	15 (1.1)	2 (0.3)	2 (0.8)	0
副作用	173 (12.7)	28 (10.6)	273 (12.5)	174 (12.8)	98 (14.3)	28 (11.6)	26 (15.8)
いずれかの投与群で 2%以上の発現が認められた有害事象							
頭痛	212 (15.6)	34 (12.9)	327 (15.0)	199 (14.6)	77 (11.2)	28 (11.6)	27 (16.4)
傾眠	55 (4.1)	6 (2.3)	94 (4.3)	44 (3.2)	55 (8.0)	9 (3.7)	11 (6.7)
腹痛（上腹部痛、下部腹痛を含む）	36 (2.7)	5 (1.9)	51 (2.3)	30 (2.2)	12 (1.7)	6 (2.5)	6 (3.6)
浮動性めまい	24 (1.8)	3 (1.1)	42 (1.9)	27 (2.0)	9 (1.3)	4 (1.7)	0
疲労	19 (1.4)	2 (0.8)	27 (1.2)	27 (2.0)	23 (3.4)	3 (1.2)	1 (0.6)
悪心	10 (0.7)	5 (1.9)	22 (1.0)	24 (1.8)	5 (0.7)	5 (2.1)	1 (0.6)

例数 (%)

²⁴⁾ 第Ⅱ相プラセボ対照試験 4 試験（アレルギー性鼻炎 3 試験、慢性蕁麻疹 1 試験）、第Ⅲ相プラセボ対照試験 5 試験（アレルギー性鼻炎 4 試験、慢性蕁麻疹 1 試験）

国内外臨床試験（国内 7 試験、海外 32 試験、本剤投与例計 4,573 例）において、死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、国内 7 試験では 4 例（腺筋症、網膜剥離、腰椎骨折及び子宮頸部上皮異形成）に認められ、海外 32 試験では本剤 20 mg 群 9 例（自動車事故による疼痛、痙攣、鼻中隔手術・鼻甲介切除、扁桃摘出、顔面形成手術、尿路感染、食中毒による嘔吐、心電図 QT 延長、鼻甲介肥大）、本剤 20 mg+ジルチアゼム 60 mg 群に 1 例（疼痛・嘔吐）、本剤 10 mg 群に 2 例（子宮頸部上皮異形成、不安）に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は、国内 7 試験では 5 例（鼻咽頭炎、胃腸炎、口腔咽頭痛、湿疹及び喘息）に認められたものの、いずれも非重篤であった。海外臨床試験で本剤を投与した 3445 例では 38 例で本剤の投与中止に至った有害事象が認められた。

長期投与の安全性について、国内長期投与 2 試験（10055040 試験及び 10055060 試験）では、各投与期間における有害事象の発現率に差は認められず、本剤の 12 週間継続投与により発現率が明らかに高くなる有害事象や遅発性が疑われる有害事象は認められなかった。また、通年性アレルギー性鼻炎患者、並びに慢性蕁麻疹患者及び皮膚疾患に伴うそう痒患者における 52 週間継続投与時の安全性プロファイルについて、投与 12 週間までの安全性プロファイルと大きく異なる傾向は認められなかった。海外で通年性アレルギー性鼻炎患者を対象にした長期投与試験（BILA1503/RAP 試験、28 日間の二重盲検で投与後、12 カ月間の非盲検で投与）において、非盲検期間の有害事象の発現率は 68.8%（353/513 例）であり、3%以上の発現が認められた有害事象は表 31 のとおりであった。

表 31 3%以上の発現が認められた有害事象（BILA1503/RAP 試験、長期投与期間）

	20 mg 群 (513 例)
頭痛	111 (21.6)
インフルエンザ	79 (15.4)
鼻咽頭炎	63 (12.3)
咽頭炎	52 (10.1)
気管支炎	30 (5.8)
上気道感染	30 (5.8)
上腹部痛	24 (4.7)
副鼻腔炎	23 (4.5)
咽喉頭疼痛	20 (3.9)
胃腸炎	18 (3.5)
月経困難症	18 (3.5)
鼻閉	17 (3.3)
尿路感染	16 (3.1)
背部痛	16 (3.1)
腹痛	16 (3.1)

例数 (%)

さらに、臨床試験における本剤の安全性に関して、他の抗ヒスタミン薬の安全性プロファイル等も踏まえ、以下に示す事象について検討を行った。

7.R.2.1 精神・神経系有害事象について

国内 2 試験併合データ及び海外 9 試験併合データにおける神経系障害（SOC）の発現率は、表 32 のとおりであり、いずれもプラセボ群及びフェキソフェナジン群と同程度であった。神経系障害（SOC）に分類される重篤な事象は、国内 4 試験併合データでは認められず、海外 9 試験併合データでは、痙攣を 1 例認めたが、処置を行うことなく回復し、本剤との因果関係は否定された。海外の製造販売後の自発

報告（2015年3月7日カットオフ、当該期間における本剤の累積出荷単位数は■■■■パッケージ、推定投与患者数は■■■■万人）において、精神運動亢進1例、てんかん1例が認められている。

また、精神障害（SOC）の発現は、国内4試験併合データではアルコールによる宿酔1例に認められたが、本剤との因果関係は否定された。海外9試験併合データでは、本剤20mg群0.8%（不安4例、不眠症3例、神経過敏2例、錯乱状態、うつ病、悪夢各1例）、プラセボ群0.7%（不眠症4例、不安、うつ病各2例、錯乱状態、睡眠障害各1例）であった。

表 32 国内外臨床試験における神経系有害事象の発現状況

国内2試験併合データ	20 mg 群 (356 例)	プラセボ群 (358 例)	フェキソフェナジン群 (254 例)
神経系障害	6 (1.7)	4 (1.1)	4 (1.6)
浮動性めまい	0	0	1 (0.4)
体位性めまい	1 (0.3)	0	0
頭痛	3 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.8)
傾眠	2 (0.6)	3 (0.8)	1 (0.4)
海外9試験併合データ	20 mg 群 (1358 例)	プラセボ群 (1362 例)	
神経系障害	267 (19.7)	249 (18.3)	
頭痛	212 (15.6)	199 (14.6)	
傾眠	55 (4.1)	44 (3.2)	
浮動性めまい	24 (1.8)	27 (2.0)	
振戦	3 (0.2)	1 (0.1)	
注意力障害	1 (0.1)	0	
大発作痙攣	1 (0.1)	0	
過眠症	1 (0.1)	0	
肋間神経痛	1 (0.1)	0	
片頭痛	0	6 (0.4)	
嗜眠	0	3 (0.2)	
鎮静	0	2 (0.1)	
緊張性頭痛	0	2 (0.1)	
神経痛	0	1 (0.1)	
外傷後頭痛	0	1 (0.1)	
下肢静止不能症候群	0	1 (0.1)	

例数 (%)

また、精神運動機能及び中枢神経系への影響を確認するために実施された海外臨床薬理試験において、本剤投与により各機能への影響は認められていない（6.2.5 参照）。

- ・ 本剤の自動車運転能力への影響を評価した BILA2707/UMA 試験において、本剤 20 及び 40 mg の単回投与及び 8 日間反復投与による運転能力については、プラセボとの差は認められなかった。
- ・ 本剤の中枢神経系への影響を評価した CIM/02/100/01 試験において、本剤 20 及び 40 mg での精神運動機能の障害の程度はプラセボと同程度であった。

以上より、精神・神経系関連事象について、発現率は概ねプラセボ群と同程度であり、また、多くの事象は軽度であることから、臨床上問題となるリスクは示唆されていないと考える。

7.R.2.2 心血管系有害事象について

国内4試験併合データでは心臓障害（SOC）に分類される事象は認められず、血管障害（SOC）に分類される事象は1例（ほてり）認められた。トルサード・ド・ボアント/QT 延長に関連する事象も認められなかった。

海外 9 試験併合データにおいて認められた心血管系関連事象の発現率は、表 33 のとおりであった。重篤な事象は認められなかった。トルサード・ド・ポワント/QT 延長に関連する事象のうち、心電図 QT 延長が本剤 20 mg 群 0.2% (3/1,358 例)、本剤併合群 0.2% (5/2,186 例)、プラセボ群 0.5% (7/1,362 例) に認められたが、本剤を投与した 5 例はいずれも投与中止には至らず、本剤投与群の転帰は治癒 3 例、不変 1 例、不明 1 例であった。

表 33 心血管系有害事象の発現状況（海外 9 試験併合データ）

	20 mg 群 (1358 例)	本剤併合群 (2186 例)	プラセボ群 (1362 例)
心臓障害	19 (1.4)	34 (1.6)	25 (1.8)
洞性徐脈	3 (0.2)	8 (0.4)	7 (0.5)
右脚ブロック	3 (0.2)	4 (0.2)	4 (0.3)
頻脈	2 (0.2)	4 (0.2)	2 (0.2)
洞性不整脈	2 (0.2)	3 (0.1)	2 (0.2)
動悸	2 (0.2)	3 (0.1)	1 (<0.1)
心室性期外収縮	2 (0.2)	2 (<0.1)	0
徐脈	1 (<0.1)	3 (0.1)	2 (0.2)
第一度房室ブロック	1 (<0.1)	3 (0.1)	0
洞性頻脈	1 (<0.1)	2 (<0.1)	0
狭心症	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
脚ブロック	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0
心筋梗塞	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0
房室ブロック	0	0	1 (<0.1)
左脚ブロック	0	0	1 (<0.1)
期外収縮	0	0	1 (<0.1)
左室肥大	0	0	1 (<0.1)
上室性期外収縮	0	0	1 (<0.1)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	0	0	1 (<0.1)
血管障害	4 (0.3)	10 (0.4)	9 (0.7)
高血圧	2 (0.2)	4 (0.2)	4 (0.3)
低血圧	1 (<0.1)	2 (<0.1)	5 (0.4)
ほてり	1 (<0.1)	2 (<0.1)	0
血腫	0	2 (<0.1)	0

例数 (%)

本剤の心室再分極に及ぼす影響が検討された、海外臨床薬理試験（BILA459-09 試験）において、本剤 20 mg 及び 100 mg 投与後のいずれの評価時点でも主要評価項目である QTcNi のベースラインからの変化量について臨床的に意義のある変動は認められなかった（6.2.5.5 参照）。また、国内臨床試験（10055030 試験及び 10055040 試験）において QTcF 間隔の実測値が 480 msec を超える患者又はベースラインからの変化量が 60 msec を超える患者は認められなかった。海外長期投与試験（BILA1503/RAP 試験）において、本剤 20 mg で重篤な有害事象として QT 間隔延長（534 msec）1 例が認められたものの、本剤との因果関係は否定された。

以上より、心血管系関連事象について、心室再分極に対して本剤が影響を及ぼす可能性は示されており、国内外臨床試験においてトルサード・ド・ポワント/QT 延長に関連する事象等の発現率は概ねプラセボと同程度であったことから、特段の問題は示唆されていないと考える。

以上の検討より、本剤 20 mg 1 日 1 回投与の安全性及び忍容性は良好と考えるが、臨床試験及び海外製造販売後安全性情報で副作用と判断された事象については本邦の添付文書においても注意喚起を行うと共に、製造販売後も引き続き注意深くモニタリングを行う予定である。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績及び7.R.2.1～2における検討を踏まえると、既承認の抗ヒスタミン薬と比較して、本剤特有の安全性上の懸念は示唆されていない。ただし、国内臨床試験における評価例数は限られていることから、製造販売後調査等において本剤の安全性について引き続き情報収集し、新たな懸念が認められた場合には適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.2.3 高齢者における安全性について

申請者は、高齢者における安全性について、以下のように説明している。

国内4試験併合データ及び海外9試験併合データにおける年齢別の安全性の概要は、表34及び表35のとおりであった。国内4試験併合データにおいて、有害事象の発現率が高い傾向が認められたが、重篤な有害事象、中止に至った有害事象及び副作用の発現リスクが上昇する傾向は認められなかった。65歳以上の患者で2例以上に発現した有害事象は接触性皮膚炎、頭痛及び倦怠感であったが、いずれも高度の事象は認められなかった。海外9試験併合データでは、65歳以上の患者における有害事象の発現率は、65歳未満の患者と比べて大きな違いは認められなかった。

表34 本剤20mg投与時の年齢別の有害事象の概略及び2%以上（高齢者は2例以上）に認められた年齢別有害事象の概要（国内4試験併合データ）

	18歳以上65歳未満 (651例)	65歳以上 (24例)
有害事象	205 (31.5)	12 (50.0)
接触性皮膚炎	7 (1.1)	3 (12.5)
頭痛	11 (1.7)	2 (8.3)
倦怠感	0	2 (8.3)
鼻咽頭炎	81 (12.4)	1 (4.2)
季節性アレルギー	35 (5.4)	0
死亡	0	0
重篤な有害事象	4 (0.6)	0
中止に至った有害事象	3 (0.5)	0
副作用	15 (2.3)	1 (4.2)
例数 (%)		

表35 年齢別の有害事象の発現割合（海外9試験併合データ）

	20mg群		10mg群		本剤併合群		プラセボ群	
	≤65歳 (1,336例)	>65歳 (22例)	≤65歳 (260例)	>65歳 (3例)	≤65歳 (2,152例)	>65歳 (34例)	≤65歳 (1,341例)	>65歳 (20例)
有害事象	474 (35.5)	7 (31.8)	94 (36.2)	1 (33.3)	732 (34.0)	10 (29.4)	393 (29.3)	13 (65.0)
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	2 (0.1)	0	2 (0.8)	0	4 (0.2)	0	0	0
中止に至った有害事象	9 (0.7)	0	5 (1.9)	0	18 (0.8)	1 (2.9)	14 (1.0)	1 (5.0)
副作用	171 (12.8)	2 (9.1)	28 (10.8)	0	255 (11.8)	3 (8.8)	143 (10.7)	5 (25.0)
例数 (%)								

65歳以上の通年性及び季節性アレルギー性鼻炎患者と蕁麻疹患者を対象とした海外製造販売後臨床試験（FAE-BIL-2012-01試験）において、有害事象は、本剤20mg群では50%（75/150例、131件）に認められ、主な事象は、鼻咽頭炎、尿路感染及び挫傷各3.3%（5/150例）、背部痛及び傾眠各2.7%（4/150例）であった。重篤な有害事象は、3/150例（再発肺癌〔組織型不明〕、蓄膿・肺炎・肺扁平上皮癌、慢性閉塞性肺疾患各1例）に発現したが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

以上のように、65 歳以上の患者は限られているものの、国内外臨床試験の結果から高齢者において本剤投与時のリスクが上昇する可能性は認められなかった。ただし、一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多く、腎臓からも排泄される本剤では血中濃度が上昇するおそれがあるため、異常が認められた場合には適切な処置を行うよう、注意喚起する予定である。

機構は、現時点で高齢者において本剤投与時の安全性リスクが高まる可能性は示唆されていないものの、投与例数は限られていること、一般に若齢者よりも高齢者で多いと想定される腎機能障害を有する患者では健康被験者と比較して曝露量の上昇が認められていることから、高齢者における安全性について、製造販売後調査等において更に情報を収集する必要があると考える。

7.R.3 効能・効果について

機構は、提出された資料、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項における検討及び類薬の効能・効果の記載等を踏まえ、本剤の効能・効果については「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」と記載整備し、設定することが適切と判断した。

7.R.4 用法・用量について

申請者は、申請用法・用量の設定根拠について以下のように説明している。

アレルギー性鼻炎に対して、以下の点から、本剤 20 mg がより有用な用量であると考えた。

- ・ 通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験である 10055030 試験では、主要評価項目である Day10～13 の TNSS のベースラインからの変化量において本剤 20 mg 1 日 1 回投与のプラセボに対する優越性が検証され、フェキソフェナジンと同程度の有効性が示されたこと。
- ・ 季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（10055020 試験）の主要評価項目である 1 回目の治験薬投与後 0～3 時間（Day1）の TNSS の合計は、本剤 10 mg 群と比較して本剤 20 mg 群でわずかに低値であったこと。
- ・ 国内第Ⅱ相試験（10055020 試験）の副次評価項目である効果発現時間（各評価時点のプラセボ群と各投与群について 2 標本 t 検定により最初に有意差が認められた時点）について、フェキソフェナジン群及び本剤 10 mg 群の TNSS 及びくしゃみスコアが 60 分であったのに対し、本剤 20 mg 群は 45 分と短い傾向が認められたこと。
- ・ 日本人と外国人の PK/PD データに大きな民族差は認められず、海外では 20 mg がアレルギー性鼻炎に対する承認用量となっていること。

また、蕁麻疹に対しても、以下の点から、本剤 20 mg がより有用な用量であると考えた。

- ・ 慢性蕁麻疹患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（10055050 試験）では、本剤 20 mg と 10 mg の有効性成績に明らかな差は認められなかったものの、主要評価項目である Day 8～14 の TSS のベースラインからの変化量については、本剤 20 mg 及び 10 mg 1 日 1 回投与のプラセボに対する優越性が検証されたこと。
- ・ 健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験（10055010 試験）において探索的に検討した単回投与時のヒスタミンプリックテストによる膨疹及び紅斑の抑制率は、用量依存性が認められ、投与後 1.5 時間から 24 時間まで、本剤 10 mg 群と比較して本剤 20 mg 群及び 50 mg 群で高い抑制傾向が認められ

たこと（6.2.1.1 参照）。

- ・ 海外臨床試験における膨疹及び紅斑の抑制作用も国内臨床試験と同様であり、海外の蕁麻疹に対する承認用量は 20 mg であること。

さらに、本剤 20 mg 1 日 1 回投与について、国内外臨床試験において臨床上問題となるような安全性上のリスクは示唆されなかったことから、本剤の申請用法・用量を 20 mg を 1 日 1 回投与と設定した。また、医療現場では症状により予定する推奨用量である 1 回 20 mg から 10 mg へ減量される可能性もあると判断し、「症状により、適宜減量」を設定した。

機構は、以下のように考える。

国内臨床試験よりアレルギー性鼻炎患者及び蕁麻疹患者において本剤 10 mg と 20 mg の有効性成績に明らかな違いは認められていないものの、「7.R.1 有効性について」の項における検討のとおり、通年性アレルギー性鼻炎及び慢性蕁麻疹においてプラセボに対する本剤 20 mg 1 日 1 回投与の優越性が示されていること、及び「7.R.2 安全性について」の項における検討のとおり、国内外臨床試験において本剤 20 mg が 10 mg を上回る安全性上のリスクは認められておらず、海外では本剤 20 mg 1 日 1 回投与で承認され、使用実績が蓄積されていることも踏まえれば、本剤の用法・用量を「通常、成人にはビラスチンとして 1 回 20 mg を 1 日 1 回空腹時に経口投与する」と設定することは許容可能と考える。

また、20 mg 投与から 10 mg 投与へ減量する臨床的な意義を説明可能なデータは得られていないこと等を踏まえ、「症状により適宜減量」する旨の添付文書案用法・用量の記載は削除することが妥当と考える。

7.R.5 本剤の臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

国内臨床試験において、本剤 20 mg 1 日 1 回の用法・用量で、アレルギー性鼻炎の鼻症状、眼症状の改善、慢性蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒の発斑又はかゆみの各症状の改善が、投与早期から認められた。一方、国内外臨床試験における眠気の発現率はプラセボと同程度であり、海外臨床試験において、本剤 20 mg の自動車運転能、精神運動機能及び中枢神経系に対する影響は認められなかった。また、国内外臨床試験で本剤が QT/QTc 間隔に影響を及ぼすことを示すデータは得られず、本剤の心室再分極への影響は認められなかった。

本剤は 1 日 1 回投与であるため、服薬コンプライアンスに優れることが期待され、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒患者に対する新たな選択肢となることが期待される。

機構は、本剤はアレルギー性鼻炎、蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒に対する治療薬の選択肢の一つとみなすことが妥当と考える。また、現時点で臨床的に問題となるような安全性の懸念は認められていないものの、他の抗ヒスタミン薬において認められる傾眠やインペアド・パフォーマンス等の精神・神経系関連事象の発現に留意する必要があると考える。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の使用実態下において、本剤の安全性及び有効性を確認するための製造販売後調査を実施し、臨床試験における検討例数が特に限られている高齢者における安全性等について確認すると説明している。

機構は、「7.R.2 安全性について」の項における議論を踏まえ、製造販売後調査において、本剤の安全性等について引き続き情報収集し、使用実態下での安全性について更に検討する必要があると考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.2、CTD 5.3.5.1.11、CTD 5.3.5.2.1、CTD 5.3.5.2.3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のアレルギー性鼻炎、蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。臨床試験成績等より、本剤の安全性について特段の問題は認められていないと考えるが、製造販売後調査において、他の抗ヒスタミン薬において認められる事象を含む使用実態下での本剤の安全性について、更に検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 28 年 8 月 29 日

申請品目

[販 売 名] ビラノア錠 20 mg
[一 般 名] ビラスチン
[申 請 者] 大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 11 月 13 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性、効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) に記載したビラノア錠 20 mg（以下、「本剤」）の有効性、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 安全性及び医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の安全性及び製造販売後の安全対策に関する機構の判断は支持された。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 安全性について」、「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 36 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 37 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 36 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
・該当なし	・該当なし	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における有効性		

表 37 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・使用成績調査	・市販直後調査

また機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう指示した。

申請者は、表 38 のとおり、アレルギー性鼻炎患者、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒患者を対象に、観察期間を最長 12 週間、目標例数を 2,200 例（アレルギー性鼻炎患者とし

て1,200例、蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒患者として計1,000例)とする使用成績調査を実施し、精神・神経系事象を重点調査項目として、使用実態下における本剤の安全性及び有効性について検討すること、高齢者に対する本剤の安全性及び有効性について検討すること等を説明した。

表 38 使用成績調査計画の骨子 (案)

目 的	高齢者を含む使用実態下における安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	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）に伴うそう痒患者
観察期間	最長 12 週間
予定症例数	2,200 例（うち、高齢者 400 例）
主な調査項目	・重点調査項目：精神・神経系事象 ・患者背景（重症度、罹病期間、合併症、既往歴等） ・本剤の投与状況 ・併用薬剤/併用療法 ・臨床検査 ・有害事象 ・有効性評価

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。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8年、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

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

[用法及び用量]

通常、成人にはビラスチンとして1回20mgを1日1回空腹時に経口投与する。~~なお、症状により適宜減量する。~~

(取消線部削除)

[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。

以上