

ビラノア錠 20 mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、大鵬薬品工業株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

大鵬薬品工業株式会社

ビラノア錠 20 mg

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報 及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

大鵬薬品工業株式会社

目次

目次	2
略号一覧	3
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	4
1.5.1 起原又は発見の経緯	4
1.5.2 開発の経緯	4
1.5.2.1 製品開発の根拠	4
1.5.2.2 本剤開発の意義	6
1.5.2.3 開発の経緯	7
1.5.3 申請効能以外での開発	17
1.5.3.1 計画中の臨床試験	17
1.5.4 予定する効能又は効果，用法及び用量	18
1.5.5 治験相談等の経緯	18
1.5.6 本剤の特徴及び有用性	18
1.5.7 参考文献	19

表一覧

表 1.5.2.3-1 品質及び非臨床試験の開発の経緯	8
表 1.5.2.3.3.1-1 海外臨床開発の経緯（欧州）	14
表 1.5.2.3.3.2-1 国内臨床開発の経緯	15

略号一覧

略号	内容
BA	bioavailability : バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein
CYP	cytochrome P : シトクロム P450
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
NOAEL	no observed adverse effect level : 最大無毒性量
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
PET	positron emission tomography : 陽電子放射断層撮影法
P-gp	p-glycoprotein : P 糖タンパク
QTc	corrected QT : 補正 QT (間隔)

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

ビラスチン（以下、本剤）は、スペインの FAES FARMA 社が創製した新規ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬である。ビラスチンは、ヒスタミン H₁ 受容体に高親和性の選択的な拮抗作用を示し、*in vitro* 及び *in vivo* 試験で既存のヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬であるセチリジン塩酸塩（以下、セチリジン）と効力はほぼ同等で、フェキソフェナジン塩酸塩（以下、フェキソフェナジン）よりも低用量から強い効力を示すことが非臨床試験で確認された。また、健康成人を対象にした海外臨床第 I 相試験で、本剤 20 mg の単回投与は、ヒスタミンで誘発した膨疹及び紅斑を投与後最長 24 時間まで抑制し、その作用はセチリジン 10 mg 単回投与と同程度であり、ヒトでの抗ヒスタミン活性についても確認されている¹。

海外では、12 歳以上の季節性及び通年性アレルギー性鼻炎並びに蕁麻疹を適応とし、1 日 1 回 20 mg の空腹時服用（例えば、朝食 1 時間前又は 2 時間後）を用法・用量として、2015 年 3 月現在、欧州 29 ヶ国を含む 90 ヶ国で承認されている。本剤はこれまでの海外臨床試験成績から鎮静作用や心毒性作用のない非鎮静性第二世代抗ヒスタミン薬として位置付けられている²。

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 製品開発の根拠

以下に、今般承認申請する本剤の各適応症の病態、疫学及び治療の概略について示した。

1.5.2.1.1 アレルギー性鼻炎

1.5.2.1.1.1 病態及び疫学

アレルギー性鼻炎は、典型的な鼻粘膜の I 型アレルギー性疾患であり、原則的には発作性反復性のくしゃみ、水溶性鼻漏及び鼻閉を 3 主徴とする。I 型アレルギー疾患のため、アレルギー素因（アレルギーの既往歴、合併症、家族歴）をしばしば持ち、血清抗原特異的免疫グロブリン E (IgE) 抗体価の上昇、局所肥満細胞の増加、局所と血中の好酸球の増加、鼻粘膜の非特異的過敏性亢進などの特徴を持つ。くしゃみと水溶性鼻漏は、鼻粘膜の三叉神経終末のヒスタミン H₁ 受容体に肥満細胞から放出されたヒスタミンが結合し、その刺激が中枢に送られ、迷走神経又は副交感神経を介して生じる。一方、鼻閉は局所に放出されるロイコトリエンやトロンボキサン A₂ 等が鼻粘膜血管内皮細胞や血管平滑筋に作用して、容積血管の拡張や血管透過性の亢進により生じると考えられている。

鼻アレルギー診療ガイドライン 2013 年版³によると、本邦における全国のアレルギー性鼻炎有病率（2008 年）は、通年性アレルギー性鼻炎が約 20%、花粉症が約 30%で、アレルギー性鼻炎全体で約 40%と報告されている。

1.5.2.1.1.2 治療

鼻アレルギー診療ガイドライン⁴には、アレルギー性鼻炎の重症度別に薬物治療の選択例が通年性と季節性アレルギー性鼻炎に分けて記載されている。

通年性アレルギー性鼻炎では、軽症例に対しては、病型に関わらず第二世代抗ヒスタミン薬、ケミカルメディエーター遊離抑制薬、2 型ヘルパー T 細胞 (Th2) サイトカイン阻害薬のいずれか一つを第一選択する。中等症例に対しては、くしゃみ・鼻漏型では、①第二世代抗ヒスタミン薬、②ケミカルメディエーター遊離抑制薬、又は③鼻噴霧用ステロイド薬のいずれか一つを選択し、

必要に応じて①又は②に③を併用するとなっている。重症例で、くしゃみ、鼻漏が特に強い場合には、鼻噴霧用ステロイド薬に第二世代抗ヒスタミン薬を併用し、鼻閉が強い患者では鼻噴霧ステロイド薬に抗ロイコトリエン薬等を併用するとなっている。

花粉症の薬物治療においては、例年強い花粉症症状を示す患者では初期療法を勧め、予想される花粉飛散量と、最も症状が強い時期における病型、重症度を基に用いる薬剤を選択するとされている。したがって、くしゃみ・鼻漏型では、第二世代抗ヒスタミン薬、ケミカルメディエーター遊離抑制薬を、鼻閉型では抗ロイコトリエン薬等を用い、花粉飛散量の増加とともに、症状の増悪がみられる場合には早めに鼻噴霧用ステロイド薬を追加し、病型に合わせて治療内容をステップアップするとされている。

1.5.2.1.2 蕁麻疹、皮膚疾患に伴うそう痒

1.5.2.1.2.1 病態及び疫学

蕁麻疹は膨疹、紅斑を伴う一過性、限局性の浮腫が病的に出現する疾患であり、多くはかゆみを伴う。蕁麻疹は、皮膚肥満細胞が何らかの機序により脱顆粒し、皮膚組織内に放出されたヒスタミンをはじめとするケミカルメディエーターが皮膚微小血管と神経に作用して血管拡張（紅斑）、血漿成分の漏出（膨疹）、及びかゆみを生じる疾患である。蕁麻疹は、I型アレルギー以外に機械的擦過をはじめとする種々の物理的刺激や薬剤、運動、体温上昇などに対する過敏症によるもの、明らかな誘因なく特発的に膨疹が出現するものなどがあり、患者によりこれらの機序のいずれか、又は複数の因子が複合的に関与して病態を形成すると考えられている。特発性蕁麻疹（自発性蕁麻疹）は、個々の皮疹に関する直接的原因ないし誘因なく自発的に膨疹が出現するもので、発症してから期間が1ヶ月以内のものを急性蕁麻疹、1ヶ月以上経過したものを慢性蕁麻疹と呼ぶ。症状は基本的に毎日又は毎日の様に出没し、医療機関を受診する蕁麻疹の中では最も多い。

アトピー性皮膚炎は表皮、なかでも角層の異常に起因する皮膚の乾燥とバリア機能異常という皮膚の生理学的異常を伴い、多彩な非特異的刺激反応及び特異的アレルギー反応が関与して生じる、慢性に経過する炎症と痒疹をその病態とする湿疹・皮膚炎群の一疾患であり、患者の多くはアトピー素因を持つ。

痒疹は、強いかゆみを伴う孤立性の結節・丘疹が主体の湿疹の一つであり、病態の推移により急性・慢性に分けられ、それぞれ急性痒疹・慢性痒疹と呼称される。痒疹の概念と分類は欧米各国及び本邦でも十分に確立されたものはないが、痒疹もそう痒を伴う孤立性丘疹に特徴づけられる反応性皮膚疾患である。

皮膚そう痒症は、アトピー性皮膚炎や接触皮膚炎とは異なり、明らかな皮疹がないにもかかわらず強いかゆみを生じる疾患である。症状の出現する範囲によって、かゆみが身体複数の部位にまたがる汎発性のものと、限られた部位に生じる限局性のものに分類される。汎発性皮膚そう痒症の多くは乾燥皮膚（ドライスキン）を基盤とする老人に多くみられる老人性皮膚そう痒症であるが、種々の内臓疾患、薬剤、食品の他、心因性のものなどが誘因となることがある。

1.5.2.1.2.2 治療

蕁麻疹診療ガイドライン⁵には、蕁麻疹の治療の基本は、原因・悪化因子の除去・回避とヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬（抗ヒスタミン薬）を中心とした薬物療法であると記載されている。特発性蕁麻疹では、明らかな原因を特定することができないにもかかわらず、抗ヒスタミン薬の内服により症状出現が抑制され、また、内服を続けることで皮疹の出現を完全に予防できることも多

いとされている。薬物療法は、すべての蕁麻疹に対して考慮されるべき治療内容であり、特に抗ヒスタミン薬は蕁麻疹の種類を問わず基本的治療薬である。ただし、その意義と効果の大きさは病型毎に異なるので、治療に際してはその点を踏まえて実施することが大切である。経口投与では、効果と副作用の両面で中枢組織移行性が少なく、鎮静性の低い第二世代の抗ヒスタミン薬が第一選択薬として推奨されている（推奨度：B）。なお、抗ヒスタミン薬の効果には個人差があり、一種類の抗ヒスタミン薬で十分な効果が得られない場合でも、他に1～2種類の抗ヒスタミン薬に変更、追加、又は通常量である程度効果の得られた抗ヒスタミン薬を増量することで効果を期待し得る。抗ヒスタミン薬の使い方を工夫してもなお十分な効果が得られない場合、更に他の治療薬を追加すべきか否かは、症状の程度、追加する治療薬の効果の大きさ、副作用及び経済的負担などのバランスを踏まえて判断するとされている。

日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン⁶では、アトピー性皮膚炎は遺伝的素因も含んだ多病因性の疾患であり、疾患そのものを完治させる薬物療法はなく、対症療法を行うことが原則となっている。慢性的に発現する炎症を十分に鎮静しうる薬剤で、その有効性と安全性が科学的に立証されている薬剤は、ステロイド外用薬とタクロリムス軟膏である。乾燥及びバリア機能の低下を補完し、炎症の再燃を予防する目的で、ステロイド又はタクロリムスを含まない外用薬（保湿剤・保護剤など）でスキンケアを行う必要がある。また、自覚症状であるそう痒に対する苦痛の軽減とかゆみによる掻爬のための皮膚症状の悪化を予防する補助療法として、非鎮静性ないし軽度鎮静性の第二世代抗ヒスタミン薬を第一選択薬とし、副作用及びそう痒抑制効果などをみながらその他の抗ヒスタミン薬の追加投与を検討すべきとされている。また、接触皮膚炎診療ガイドラインにおいてもそう痒を伴う場合は、アトピー性皮膚炎と同じような使用目的で第二世代抗ヒスタミン薬の使用を推奨している（推奨度：B）。

痒疹も第一選択としてステロイド外用薬の使用及び第二世代抗ヒスタミン薬が推奨されている（推奨度：C1）⁷。皮膚そう痒症の治療の基本は、抗ヒスタミン薬がかゆみ治療の第一選択薬として用いられることが多い（推奨度：C1）⁸。高齢者が主な対象となることから、中枢抑制をきたさず、インペアドパフォーマンス（転倒などの危険性）の少ない第二世代抗ヒスタミン薬が推奨されている^{8,9}。

1.5.2.2 本剤開発の意義

抗ヒスタミン薬に求められるのは、服用しながら通常の実生活や生産活動を維持することであり、服用による社会活動を制限する眠気や認知障害（インペアドパフォーマンス）をきたさないことが重要であり、有効性より安全性が優先される薬剤であると考えられている¹⁰。一方で、患者の抗ヒスタミン薬に対するニーズで最も高いのが、「効果」、次いで「安全性」、「服用回数」等の順であったと報告されている^{11,12}。

抗ヒスタミン薬は第一世代と第二世代に分類され、第一世代の抗ヒスタミン薬は速効性があり、効果が強いが、効果の持続が短く、脳内への移行が大きいため眠気などの中枢抑制作用が大きな問題となっている。そのため、車の運転をする人、危険な作業をする人には注意して投与する。また、抗コリン作用があるため、緑内障、前立腺肥大、気管支喘息急性発作時の使用は注意が必要とされている¹⁰。

これに対し、第二世代抗ヒスタミン薬は、第一世代と比べて速効性は若干劣るものの、効果が長く、中枢抑制作用や抗コリン作用が少ない。更に、近年開発された後期の第二世代抗ヒスタミ

ン薬には、最高血中濃度到達時間がより短く速効性に優れるものや血中濃度半減期が更に長くなり、1日1回投与で有効な薬剤も開発されている。

谷内ら¹³は、第一世代と第二世代の抗ヒスタミン薬の脳内ヒスタミン H₁ 受容体占有率を陽電子放射断層撮影法（PET）により評価し、抗ヒスタミン薬による眠気や客観的な作業効率の低下を指標に脳内ヒスタミン H₁ 占有率との関係を考察して、脳内ヒスタミン H₁ 占有率から抗ヒスタミン薬を3つのタイプ（20%以下：非鎮静性，20%～50%：軽度鎮静性，50%以上：鎮静性）に分類した。国際的な会議 [Consensus Group on New Generation Antihistamines (CONGA)]¹⁴においても、鎮静作用の評価法として PET を用いた脳内ヒスタミン H₁ 占有率に基づく分類が採用され¹⁴，国内においても日本皮膚科学会のアトピー性皮膚炎診療ガイドライン⁶でも採用されている。国際的なガイドラインである Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)¹⁵でも、非鎮静性でシトクロム P450（CYP）に影響しない経口抗ヒスタミン薬の使用が推奨され、蕁麻疹のガイドラインである EAACI/GA²LEN/EDF/WAO¹⁶でも非鎮静性の経口抗ヒスタミン薬が第一選択として推奨されている。

非鎮静性第二世代抗ヒスタミン薬は、鼻アレルギー診療ガイドラインに記載されている理想的な抗ヒスタミン薬の条件 [速効性があり、効果が持続する、副作用（眠気、作業効率の低下など）が少ない、長期投与ができる（安全性）、投与回数が1日1～2回でコンプライアンスが良い]⁴を満たしているものが多いが、薬物代謝を受けて活性代謝物が産生されるため薬物代謝酵素の影響を受けるもの、肝・腎機能低下患者への投与は慎重投与のもの、アルコールや睡眠導入薬、抗不安薬など中枢抑制作用を増強する薬剤との相互作用があるものなど利便性に課題のあるものも知られている。第二世代抗ヒスタミン薬は、患者の重症度、合併症の有無、職業、年齢、併用薬の有無に加えて生活様式、患者の好みや治療履歴を勘案して使い分けされることから、理想とされる条件をすべて満たし、患者及び医療従事者からの医療ニーズに合った有効性と安全性のバランスに優れた利便性の良い非鎮静性の第二世代抗ヒスタミン薬は必要である。

本剤は理想的な抗ヒスタミン薬の条件をすべて満たし、自動車運転等の危険を伴う機械操作に対する注意喚起の要らない、患者及び医療従事者の医療ニーズに合った有効性と安全性のバランスに優れた脳内移行のほとんどない非鎮静性の第二世代抗ヒスタミン薬であり、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を提供する治療薬となることが期待されることから、本剤を開発する意義があると考え、開発に着手した。

1.5.2.3 開発の経緯

以下に、品質、非臨床試験及び臨床試験の主な成績を示した。また、本剤の品質及び非臨床試験の開発の経緯を表 1.5.2.3-1 に示した。

表 1.5.2.3-1 品質及び非臨床試験の開発の経緯

区分	主要試験	
品質	製剤開発の経緯	
	安定性試験	原薬
		製剤
薬理	効力を裏付ける試験	
	副次的薬理試験	
	安全性薬理試験	
	薬力学的薬物相互作用試験	
動態	薬物動態(吸収, 分布, 代謝, 排泄)	
	薬物動態学的薬物相互作用	
	ヒト生体試料を用いた薬物動態	
毒性	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	
	その他の毒性試験	

*: 海外試験については試験開始日が不明のものは, 報告書の作成日を使用した。

1.5.2.3.1 品質に関する開発の経緯

FAES FARMA 社は、ビラスチンの化学構造の確認及び物理的・化学的性質の解明を行い、原薬の製造方法、規格及び試験方法及び安定性の検討を行った。

原薬の安定性は、加速試験及び長期保存試験の成績より、室温下で5年間安定であることが確認された。

また、製剤については、大鵬薬品工業株式会社で製造法、規格及び安定性の検討を行い、10錠／press through package (PTP) シート包装及び500錠／バラ包装での安定性試験の結果から、室温下で12箇月安定であることを確認した。製剤の安定性試験は継続中である。

1.5.2.3.2 非臨床試験の開発の経緯

1.5.2.3.2.1 薬理試験

ビラスチンのヒスタミン H_1 受容体に対する結合親和性及び摘出組織でのヒスタミン拮抗作用は、フェキソフェナジン及びセチリジンよりも強かった。

動物を用いた抗ヒスタミン作用は、モルモットのヒスタミン誘発気道収縮及び気道血管透過性亢進、ラットの皮膚血管透過性亢進、モルモットのヒスタミン誘発致死、ラットの compound 48/80 誘発致死及び皮膚血管透過性亢進に対して、それぞれ効力を確認し、その発現用量は、フェキソフェナジンよりも低く、セチリジンとはほぼ同様の用量域であった。

抗アレルギー作用は、抗原で免疫した動物を用い、*in vitro* は Schultz-Dale 反応を、*in vivo* では抗原誘発の皮膚漏出色素量を評価し、それぞれ効力を確認した。一方、アルサス反応及び遅延型皮膚反応に対しては、ビラスチンはほとんど作用しなかった。

副次的薬理試験では、*in vitro* において、ビラスチンは、ヒスタミン H_1 受容体以外にはほとんど作用を示さず、高い H_1 受容体選択性を示した。一方、*in vivo* では、ビラスチンは、セロトニン及びブラジキニン誘発の皮膚血管透過性亢進を抑制したが、ヒスタミン及びカルバコール誘発胃酸分泌に対しては作用しなかった。

安全性薬理試験では、心血管系、中枢神経系、呼吸器系、消化器系及び赤血球膜に及ぼすビラスチンの影響を評価した。心血管系に対する影響の試験では、摘出モルモット心房に対する変力又は変時作用、ヒト心筋細胞の心再分極に関与するカリウム電流に対する影響、ヒト胎児由来腎細胞 (HEK293 細胞) での human ether-a-go-go-related gene (hERG) イオンチャネル遮断作用、麻酔下モルモットの心電図に及ぼす影響、覚醒ビーグル犬の心拍数、血圧及び心電図に及ぼす影響を検討した。*In vitro* 試験では hERG イオンチャネルに対する影響等を認めたものの、*in vivo* 試験でビラスチンは臨床治療用量を超える用量 (モルモットではビラスチンの 60 mg/kg、ビーグル犬では 30 mg/kg) でいずれの動物種でも心電図、心拍数及び血圧に影響を及ぼさなかった。中枢神経系に対する影響の試験として、一般行動 (Irwin の変法)、探索行動、協調運動 (回転棒試験)、自発運動、抗痙攣作用 (ペンチレンテトラゾール又は電撃誘発痙攣)、睡眠増強作用 (ジアゼパム、エタノール及びペントバルビタール)、体温に及ぼす影響を検討した。ビラスチンは、ラットでは 800 mg/kg で自発運動の中等度な低下を認めた。抗痙攣作用はなく、エタノール又はジアゼパムを投与したマウスにビラスチンを投与したが鎮静作用の増強を認めなかった。ビラスチンはマウスに 200 mg/kg 投与した場合、ペントバルビタールの作用を増強したが、この用量は他の類似物質 (セチリジン、アステミゾール及びロラタジン) が同様の作用を示した 100 mg/kg より高い用量であった。

呼吸器系に対する影響では、ビラスチンはラット呼吸器系に対して影響しなかった。

消化器系に対する影響では、幽門結紮ラットの胃灌流により測定した胃酸分泌に対する影響を評価したが、ビラスチンは胃酸分泌量、pH 及び総酸度に影響しなかった。更に、腸管運動に対する影響をマウスの炭末輸送で検討したが、ビラスチンは影響しなかった。

ビラスチンの血液に対する影響を、*in vitro* 低張条件下のラット赤血球膜安定化作用で評価したが、ビラスチンに膜安定化作用は認めなかった。

安全性薬理試験から、ビラスチンは臨床治療用量では、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に影響をしないと考えた。また、赤血球膜にも影響しなかった。

薬力学的薬物相互作用試験では、マウスを用いたアロキササン誘発高血糖に対するインスリンとの相互作用及びラットを用いた血液凝固パラメータに対するワルファリンとの相互作用を評価した結果、これらの薬剤との相互作用は示さなかった。

1.5.2.3.2.2 薬物動態試験

ラット及びイヌにおけるビラスチン単回経口投与後の吸収はともに速やかであり、経口投与後のバイオアベイラビリティ (BA) はラットで 25%~61%、イヌで 42%~69%であった。イヌに経口投与したときの血漿中濃度は、検討した用量範囲において用量依存的に上昇したが、ラットでは用量依存的な血漿中濃度の上昇は確認できなかった。

ラットに ^{14}C で標識したビラスチン (^{14}C -ビラスチン) を単回経口投与したとき、血液中放射能濃度よりも高く分布した組織は肝臓及び腎臓など一部であった。有色ラットのブドウ膜及び眼球を除き、組織中放射能の消失は速やかであった。また、放射能の胎児又は脳への移行性は低いと考えられた。ヒトにおける血漿蛋白結合率は 0.2~1 $\mu\text{g/mL}$ の濃度範囲で男性 87.03%~90.04%、女性 84.22%~86.00%であり、濃度依存的な変動はなかった。

ラット、ウサギ及びイヌの肝ミクロソーム並びにラット及びイヌの肝細胞を用いた *in vitro* 代謝試験の結果、 ^{14}C -ビラスチンはほとんど代謝されなかった。 ^{14}C -ビラスチンをラット及びイヌに単回経口投与したとき、尿、糞及び血漿中には主として未変化体が存在した。ラットの胆汁中には主として水酸化体のグルクロン酸抱合体が存在し、未変化体及び水酸化体も推定された。ラット及びイヌにおいてビラスチンは、水酸化、水酸化体のグルクロン酸抱合化、脱エチル化、直接抱合化又は開裂後に抱合化される過程により代謝されると推定された。

ラットにビラスチンを単回経口投与後及び単回静脈内投与後の未変化体の平均尿中排泄率は、10 mg/kg 静脈内投与で 4.98%、10 mg/kg 経口投与で 1.04%、20 mg/kg 経口投与で 1.64%であった。経口投与又は静脈内投与後の未変化体の平均糞中排泄率は、投与後 96 時間までにそれぞれ 47.73% 及び 27.51%であり、いずれの投与経路でも主排泄経路は糞中排泄であった。ラットに ^{14}C -ビラスチンを単回経口投与したとき、168 時間までの平均糞中放射能排泄率は 83.5%、尿中排泄率は低く 12.3%であった。胆管にカニユーレを施したラットでは、48 時間までの胆汁排泄及び尿排泄はそれぞれ 16.7%及び 7.48%であった。投与された ^{14}C -ビラスチンに由来する総放射能は投与後 24 時間以内に排泄され、投与 168 時間までに体内からほぼ消失した。ラットでの経口投与後の吸収率は約 24%以上と推定された。イヌに ^{14}C -ビラスチンを単回経口投与したとき、投与後 168 時間までに 92.6%が糞中に排泄され、尿中放射能排泄率は 3.8%であった。投与量の約 93%が 48 時間以内に排泄された。授乳ラットに ^{14}C -ビラスチンを単回経口投与したとき、乳汁中に放射能の移行を認めた。

ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験では、ビラスチンはほとんど代謝されなかった。ビラスチンは CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 及び CYP3A に対し可逆型及び時間依存型阻害を示さないと考えた。初代培養ヒト肝細胞を用いた検討の結果、ビラスチンは CYP1A2, CYP2B6 及び CYP3A4 並びに多剤耐性タンパク (MDR1) に対する誘導作用を認めなかった。

In vitro の検討においてビラスチンは、有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1, OATP1B3, OATP2B1, 有機カチオントランスポーター (OCT) 1, OCT2, 有機アニオントランスポーター (OAT) 1, OAT3 及び breast cancer resistance protein (BCRP) の基質ではないが、P 糖タンパク (P-gp) 及び OATP1A2 の基質であることが確認された。ビラスチンは多剤耐性関連タンパク質 (MRP) 2, 胆汁酸トランスポーター (BSEP), Na⁺-依存性胆汁酸共輸送ポリペプチド (NTCP), BCRP, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 及び OATP1B3 に阻害作用を示さなかった。ビラスチンは P-gp, OATP2B1 及び OCT1 に対し阻害作用を示したが、臨床における血漿中濃度及び消化管濃度を考慮するとこれらのトランスポーターを阻害することによる相互作用を生じる可能性は低いと考えた。

1.5.2.3.2.3 毒性試験

単回経口投与試験では、ラットに最高 2000 mg/kg を、マウスに 5000 mg/kg を投与したが、全身毒性は認めず、死亡例もなかった。

ラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験では、300 mg/kg/day まで毒性変化はなかった。イヌを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験では 300 mg/kg/day 以上の用量で頻繁に嘔吐及び下痢を認め、忍容性を示さなかった。60 mg/kg/day 投与群では散発的な嘔吐のみで良好な忍容性を認めた。マウス、ラット及びイヌを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験では、1000 mg/kg/day までどの動物種にも死亡例はなかった。最大無毒性量 (NOAEL) はマウスで 2000 mg/kg/day, ラットで 75 mg/kg/day, イヌで 40 mg/kg/day と判断した。ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験では、1000 mg/kg/day 投与群で血清総ビリルビン値の上昇及び尿中尿酸結晶がみられたことから NOAEL は 275 mg/kg/day と判断した。イヌを用いた 52 週間反復経口投与毒性試験では 800 mg/kg/day までの用量で死亡例はなかった。800 及び 125 mg/kg/day 投与群では、投与 1 週目に高頻度の嘔吐、流涎の増加、自発運動量の軽度な減少並びに好中球数増加を認めた。これらの変化は翌週以降に減少した。800 mg/kg/day では平均補正 QT (QTc) 時間が対照群より延長し、個体別の最大延長幅は雄で 0.07 秒、雌で 0.04 秒であった。回復期間終了時には対照群と比較して明らかな差はなかった。NOAEL は 125 mg/kg/day と判断した。

In vitro 及び *in vivo* 遺伝毒性試験でビラスチンの遺伝毒性を評価した。その結果、いずれの試験でも陰性を示し、遺伝毒性を有していないと考えた。

ビラスチンのがん原性試験を実施し、マウス及びラットに 104 週間以上経口投与したときのがん原性を評価した。マウス及びラットに混餌投与したとき、いずれの動物種でもがん原性を示さなかった。

受胎能、胎児発生、催奇形性及び出生後発生に対する影響を検討した試験では、最高 1000 mg/kg/day のビラスチンを投与したラット及びウサギの受胎能に対する影響、胎児毒性作用、催奇形作用及び出生後の発生に対する影響を認めなかった。

ビラスチンの 10 種類の既知不純物の遺伝毒性を復帰突然変異試験で評価した結果、9 種の不純物ではいずれも遺伝子突然変異誘発能はないと判断した。一方、不純物 *K は遺伝子突

然変異誘発能が陽性と判断された。しかしながら、本不純物は製造過程で消失するため、臨床においては問題にならないと判断した。

1.5.2.3.3 臨床開発の経緯

1.5.2.3.3.1 海外の臨床開発の経緯と承認状況

海外では FAES FARMA 社が、ビラスチンについて 年 から臨床開発を開始し、2010 年 9 月に、12 歳以上の季節性及び通年性アレルギー性鼻炎並びに蕁麻疹を適応とし、1 日 1 回 20 mg の空腹時服用（例えば、朝食 1 時間前又は 2 時間後）を用法・用量として承認された。2016 年 5 月現在、欧州連合/欧州経済領域 29 ヶ国を含む 101 ヶ国で承認されている。定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report）第 8 回（2016 年 5 月 9 日作成）（第 5.3.6.3 項）までに累計約 万人の患者に服用されており、海外において大規模な安全性データベースを有する薬剤である。

以下に、最初に承認取得した欧州での開発の経緯を示す。また、海外臨床開発の経緯図を表 1.5.2.3.3.1-1 に示した。

FAES FARMA 社は、 年 月 から健康成人男性を対象とした用量漸増による単回投与試験（BILA459-01 試験）及び用量漸増による 14 日間反復投与試験（BILA459-03 試験）を開始し、本剤 100 mg 投与までの薬物動態と忍容性を確認した。本剤 20 mg 投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する試験（BILA459-02 試験）で、本剤の経口 BA が食事の影響を受けたことから、用法は空腹時投与が選択された。 年 月 から、患者を対象とした臨床第 II 相試験が 4 件実施された（試験番号：BILA0401/RAE, BILA0701/RAE, BILA0501/RAP, BILA0601/UCI）。4 件のいずれの試験においても、明確な用量反応性を示すことはできなかったが、対象患者（患者選択・除外基準）、試験方法及び有効性評価方法が類似している季節性アレルギー性鼻炎を対象とした 2 件の試験（試験番号：BILA0401/RAE, BILA0701/RAE）で共通している本剤 1 回 10 及び 20 mg, 1 日 1 回 14 日間反復投与の有効性について併合解析した結果、本剤 20 mg はプラセボに対して統計的に優れた効果を示したものの、本剤 10 mg は有意な差は示さなかったことから、季節性アレルギー性鼻炎に対する本剤の最小有効用量は 1 日 1 回 20 mg 投与であることが示された（第 5.3.5.3.5 項）。通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験（BILA0501/RAP 試験）では、至適用量を決定することができなかったが、季節性と通年性で病態生理学的には類似していることから、前述の併合解析の結果を考慮してアレルギー性鼻炎における最小有効用量は 1 日 1 回 20 mg 投与と判断された。慢性特発性蕁麻疹患者を対象とした試験（BILA0601/UCI 試験）では、本剤（10, 20 及び 30 mg）の 3 用量すべてでプラセボに対して有意差を示し、本剤の各用量間で統計学的な違いを検出することはできなかったが、同時期に実施された健康成人男性を対象とした薬物動態と抗ヒスタミン活性を検討する試験（BILA459-04 試験）の結果から、蕁麻疹の治療における有効な治療用量として 1 日 1 回 20 mg 投与が選択された。

本剤 1 回 20 mg, 1 日 1 回反復投与時の有効性と安全性を検証する臨床第 III 相比較試験（プラセボ及び実薬対照）が季節性アレルギー性鼻炎を対象として 3 試験（試験番号：BILA0802/RAE, BILA1003/RAE, BILA1704/RAE）、通年性アレルギー性鼻炎を対象として 1 試験（BILA1503/RAP 試験）、慢性特発性蕁麻疹を対象として 1 試験（BILA2006/UCI 試験）実施された。BILA0802/RAE 試験と BILA1503/RAP 試験は、陽性対照薬を含めて本剤とプラセボとの間に有意な差を検出することができなかったが、その他の 3 試験の検証試験においてプラセボに対する優越性が検証された。なお、通年性アレルギー性鼻炎を対象とした BILA1503/RAP 試験では、アルゼンチン+欧州と南アフリカのサブグループに分けた追加解析が実施され、主要評価項目のベースラインから 28 日

目までの患者の reflective な評価による総合症状スコア (TSS) の曲線下面積は、アルゼンチン+欧州は投与群間で有意差を認めたが、プラセボの反応が高かった南アフリカでは差を認めなかったことから、地域効果が関係していたと結論付けられた。また、BILA1503/RAP 試験では、二重盲検期間を終了した患者がそのまま 1 年間の長期投与試験へ移行できる試験として実施され、1 年間投与時の安全性及び忍容性が確認された。臨床第 III 相比較試験の実施期間中又は実施後に、用法・用量の設定根拠を補強する花粉曝露試験 (BILA2306/ACC 試験)、年齢及び性別の影響

(BILA459-05 試験)、高用量投与での薬物動態と安全性の確認試験 (BILA459-08 試験)、薬物相互作用試験 (試験番号: BILA459-06, BILA459-07, BILA459-11, BILA459-10)、中枢神経系への影響 (試験番号: CIM/02/100/01, CIM/04/100/07, CIM/06/100/01)、ドライビング試験 (BILA2707/UMA 試験)、QT/QTc 評価試験 (BILA459-09 試験)、腎機能障害患者における薬物動態試験 (BILA2808/RI 試験)、最終製剤での食事の影響試験 (BILA459-12 試験)、マスバランスと代謝試験 (BILA459-13 試験) が実施され、本剤 1 回 20 mg 1 日 1 回投与の有効性と安全性が確認されたことから、2009 年 2 月に欧州に承認申請された。申請後に、絶対的 BA (BILA2909/BA 試験) を追加し、2010 年 9 月に承認を取得した。

欧州での承認取得後、 年 月に健康成人を対象とした本剤 20 mg 単回投与時の脳内ヒスタミン H_1 受容体占有率を評価する試験 (BILA3111/PET 試験) が実施された。また、2015 年 5 月時点で入手可能であった臨床試験として、季節性アレルギー性鼻炎を対象とした臨床第 III 相二重盲検比較試験 (YCD159 試験) 及びアレルギー性鼻炎を対象とした臨床第 III 相非盲検比較試験 (BCRU/11/Bil-AR/001 試験) が韓国及びロシア連邦で実施されている。

本申請では、アレルギー性鼻炎及び慢性蕁麻疹における本剤の有効性及び安全性について補足的に説明するための参考資料として、海外で実施されたすべての試験を利用した。なお、海外臨床試験の利用にあたっては、薬物動態及び薬力学的作用の民族間の類似性について、健康成人男性を対象とした国内 (10055010 試験) 及び海外 (試験番号: BILA459-01, BILA459-03, BILA2909/BA, BILA459-04) の臨床第 I 相試験から検討し、日本人と外国人では本剤の薬物動態及び薬力学的作用に大きな民族差を認めなかったことから、これらの海外臨床試験成績を利用することは可能と判断した (第 2.5.3 項)。

表 1.5.2.3.3.1-1 海外臨床開発の経緯（欧州）

相	試験略名	試験番号
—	申請	—
—	承認	—
I	用量漸増による単回投与試験	BILA 459-01
	用量漸増による反復投与試験	BILA 459-03
	用量漸増による単回投与及び高用量反復投与試験	BILA 459-08
	年齢及び性別の影響	BILA 459-05
	食事の影響試験	BILA 459-02
	食事の影響試験	BILA 459-12
	マシバランスと代謝試験	BILA 459-13
	絶対的バイオアベイラビリティ	BILA 2909/BA
	腎機能障害患者における薬物動態	BILA 2808/RI
	エリスロマイシンとの薬物相互作用	BILA 459-06
	ケトコナゾールとの薬物相互作用	BILA 459-07
	ジルチアゼムとの薬物相互作用	BILA 459-11
	薬物動態に及ぼすグレープフルーツジュースの影響	BILA 459-10
	ドライビング試験	BILA 2707/UMA
	脳内ヒスタミンH ₁ 受容体占有率*	BILA 3111/PET
	QT/QTc評価試験	BILA 459-09
	薬物動態及び抗ヒスタミン活性試験	BILA 459-04
	中枢神経系への影響	CDM/02/100/01
	アルコール併用時の中枢神経系への影響	CDM/04/100/07
	ロラゼパム併用時の中枢試験系への影響	CDM/06/100/01
II	用量反応試験 (SAR)	BILA 0401/RAE
	用量反応試験 (SAR)	BILA 0701/RAE
	用量反応試験 (PAR)	BILA 0501/RAP
	花粉曝露試験 (SAR)	BILA 2306/ACC
	用量反応試験 (CIU)	BILA 0601/UCI
III	プラセボ対照二重盲検比較試験 (SAR)	BILA 0802/RAE
	プラセボ対照二重盲検比較試験 (SAR)	BILA 1003/RAE
	プラセボ対照二重盲検比較試験 (SAR)	BILA 1704/RAE
	プラセボ対照二重盲検比較試験 (PAR) (Part I)	BILA 1503/RAE
	上記試験の長期投与試験 (二重盲検期間から移行) (Part II)	-----
	プラセボ対照二重盲検比較試験 (CIU)	BILA 2006/UCI

* 欧州での承認後に実施された試験で、欧州申請時には未使用

●●●：治験期間、▲：報告書作成

SAR: seasonal allergic rhinitis（季節性アレルギー性鼻炎）

PAR: perennial allergic rhinitis（通年性アレルギー性鼻炎）

CIU: chronic idiopathic urticaria（慢性特発性蕁麻疹）

1.5.2.3.3.2 国内の臨床開発の経緯

本邦においては、2012年7月にFAES FARMA社とライセンス契約を締結し、外国で承認を得た効能・効果と同じ「アレルギー性鼻炎、蕁麻疹」及び「皮膚疾患に伴うそう痒」の取得を目標に本薬の臨床開発に着手した。

国内臨床開発の経緯を表1.5.2.3.3.2-1に示した。

開発開始当初は、ICH-E5「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」及び類薬の抗ヒスタミン薬で国内申請に海外臨床データを使用した例を参考に、本剤の海外臨床データを国内申請に利用するための要件について検討し、日本人での薬物動態に関する臨床第Ⅰ相試験（薬力学的検討を含む）を最初に実施した（10055010試験：2013年■月）。その結果、本剤の薬物動態及び薬力学的作用に大きな民族差はないと考えられる成績が得られたことから、海外試験で実施された花粉曝露試験（BILA2306/ACC試験）を参考に、季節性アレルギー性鼻炎患者（スギ花粉症）を対象に、日本人での有効性（用量反応の検討を含む）を検討する臨床第Ⅱ相試験（スギ花粉曝露試験）を実施した（10055020試験：2013年8月～2014年1月）。

また、臨床第Ⅰ相試験の結果を受けて、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）と治験相談（医薬品■■■■■■■■■■相談/受付番号：#P■■■■）を■■■■年■■月■■日に実施し、■■■■■■■■■■助言を受けた。

機構からの助言、並びに臨床第Ⅱ相試験（スギ花粉曝露試験）で本剤1回20mg単回投与時の有効性（速効性と持続性）が確認できたことを受けて、アレルギー性鼻炎の効能・効果を取得するための臨床第Ⅲ相比較試験（10055030試験：2014年7月～2015年1月）、臨床第Ⅲ相長期投与試験（10055040試験：2014年8月～2015年10月）、蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒の効能・効果を取得するための臨床第Ⅱ/Ⅲ相比較試験（10055050試験：2014年7月～2014年11月）、臨床第Ⅲ相長期投与試験（10055060試験：2014年5月～2015年8月）を開始した。また、「医薬品の臨床薬物動態試験について（平成13年6月1日医薬審発第796号）」に基づき、最終製剤での薬物動態及び薬物動態に及ぼす食事の影響を検討するための臨床第Ⅰ相試験（10055070試験：2015年1～2月）を実施した。

表 1.5.2.3.3.2-1 国内臨床開発の経緯

主要試験 (試験番号)	試験 区分	治験期間
ビラスチンの導入	-	2012年7月
医薬品■■■■■■■■■■相談	-	
臨床第Ⅰ相試験(単回・反復投与) (10055010)	評価	
臨床第Ⅱ相試験(スギ花粉曝露試験) (10055020)	評価	2013年8月～ 2014年1月
臨床第Ⅲ相比較試験(通年性アレルギー 性鼻炎)(10055030)	評価	2014年7月～ 2015年1月
臨床第Ⅲ相長期投与試験(通年性及び 季節性アレルギー性鼻炎) (10055040)	評価	2014年8月～ 2015年10月
臨床第Ⅱ/Ⅲ相比較試験(慢性蕁麻疹) (10055050)	評価	2014年7月～ 2014年11月
臨床第Ⅲ相長期投与試験(慢性蕁 麻疹、皮膚疾患に伴うそう痒) (10055060)	評価	2014年5月～ 2015年8月
臨床第Ⅰ相試験(食事の影響) (10055070)	評価	2015年1月～ 2015年2月

←→ : 治験期間, ▲ : 報告書作成

以下に個々の試験結果の概要を示した。

1.5.2.3.3.2.1 臨床第I相試験（単回・反復投与）

2013 年 月より、健康成人男性を対象に、本剤 10、20 及び 50 mg を単回又は本剤 20 及び 50 mg 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの薬物動態及び薬力学的作用（抗ヒスタミン活性、精神神経機能への影響）を検討する臨床第 I 相試験を実施した。

その結果、本剤の薬物動態は 10～50 mg の投与量範囲内で線形であり、本剤は遅くとも 7 日目までには定常状態に達していた。また、14 日間反復投与による蓄積及び薬物動態の変動はなかった。抗ヒスタミン活性については、本剤 20 及び 50 mg 単回投与は、プラセボと比較して投与後 1.5 時間から膨疹及び紅斑を有意に抑制し、投与後 24 時間まで有意に抑制作用が持続した。反復投与による抗ヒスタミン活性の減弱も認めなかった。一方、本剤 10 mg 単回投与はプラセボと比較して、投与後 24 時間では有意な差を認めなかった。また、本剤 20 mg は本剤 10 mg と比較して、投与後 1.5 時間で膨疹及び紅斑を有意に抑制した。精神運動機能検査及び眠気評価では、プラセボと比較して本剤 20 mg 14 日間反復投与で digit symbol substitution test スコアが有意に低下した時点があったものの用量依存性は認めなかった。単回及び反復投与時の安全性及び忍容性は良好であった。

1.5.2.3.3.2.2 臨床第II相試験（スギ花粉曝露試験）

2013 年 8 月より、成人スギ花粉症患者を対象に、スギ花粉曝露室を用いた、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、ランダム化、4 期クロスオーバー試験により、本剤 10 及び 20 mg を単回投与及びフェキソフェナジン 60 mg を 2 回投与の鼻炎症状抑制作用を検討する臨床第 II 相試験を実施した。患者は、Day 1 及び Day 2 にスギ花粉曝露室内で 4 時間のスギ花粉（8000 個/m³）曝露を受け、本剤は、Day 1 の花粉曝露開始後 1 時間に 1 回のみ、フェキソフェナジンは花粉曝露開始後 1 時間と 1 回目投与後 12 時間の 2 回経口投与した。

その結果、本剤 20 mg 1 日 1 回投与はスギ花粉曝露で誘発した鼻症状を投与後約 1 時間から改善し、その治療効果は、既承認薬のフェキソフェナジン 60 mg と同程度以上であった。また、本剤 20 及び 10 mg の鼻炎症状の抑制効果は投与後 22～26 時間持続し、フェキソフェナジン 60 mg の 2 回投与と同程度であることが示された。安全性では、本剤 20 及び 10 mg の有害事象の発現割合はプラセボと同程度であり、臨床的に問題となる有害事象の発現はなかった。

1.5.2.3.3.2.3 臨床第III相比較試験（通年性アレルギー性鼻炎）

2014 年 7 月より、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、並行群間比較試験により、本剤 1 回 20 mg、1 日 1 回 14 日間反復投与時のプラセボに対する優越性を検証することを主目的にした臨床第 III 相比較試験を実施した。

その結果、通年性アレルギー性鼻炎患者における本剤 1 回 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、その鼻炎症状改善作用はフェキソフェナジン 1 回 60 mg、1 日 2 回投与と同程度であることが示された。また、本剤 20 mg の有害事象の発現割合はプラセボと差はなく、安全性はフェキソフェナジンと同程度であり、良好な安全性を示した。

1.5.2.3.3.2.4 臨床第III相長期投与試験（通年性及び季節性アレルギー性鼻炎）

2014 年 8 月より、通年性及び季節性アレルギー性鼻炎患者を対象に、非盲検試験により、本剤 1 回 20 mg、1 日 1 回の長期投与（初回申請時は治療期 12 週間での中間解析結果）での安全性及び有効性を検討することを目的に臨床第 III 相長期投与試験を実施した。

その結果、通年性及び季節性アレルギー性鼻炎患者に対する本剤 20 mg の治療期の安全性に問題はなく、アレルギー性鼻炎症状を投与後早期から改善し、有効性評価期間（通年性：52 週、季節性：4 週）を通じてその効果は減弱することなく持続することが示された。

1.5.2.3.3.2.5 臨床第II/III相比較試験（慢性蕁麻疹）

2014 年 7 月より、慢性蕁麻疹患者を対象に、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、並行群間比較試験により、本剤 1 回 20 mg、1 日 1 回 14 日間反復投与時のプラセボに対する優越性を検証し、本剤 10 mg と本剤 20 mg の用量反応性を検討することを主目的にした臨床第 II/III 相比較試験を実施した。

その結果、慢性蕁麻疹患者における本剤 1 回 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、本剤 20 及び 10 mg はともに慢性蕁麻疹の症状を改善することが示された。主解析で本剤 20 mg のプラセボに対する優越性が検証できたため、副次解析として本剤 20 mg と本剤 10 mg の用量反応性を検討した結果、本剤 10 mg はプラセボに比べて有意な差を認めたが、本剤 20 mg と本剤 10 mg の間には有意な差を認めなかった。また、本剤 20 及び 10 mg の有害事象の発現割合は、プラセボと比べて明らかな差を認めず、本剤投与による特異的な有害事象もなかった。本剤 20 mg と本剤 10 mg の安全性は同程度であり、良好な安全性を示した。

1.5.2.3.3.2.6 臨床第III相長期投与試験（慢性蕁麻疹、皮膚疾患に伴うそう痒）

2014 年 5 月より、慢性蕁麻疹又は皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症）に伴うそう痒患者を対象に、非盲検試験により、本剤 1 回 20 mg、1 日 1 回の長期投与（初回申請時は治療期 12 週間での中間解析結果）での安全性及び有効性を検討することを目的に臨床第 III 相長期投与試験を実施した。

その結果、慢性蕁麻疹及び皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症）に伴うそう痒患者に対する本剤 20 mg の治療期の安全性に問題はなく、慢性蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症）に伴うそう痒を投与後早期から改善し、52 週間を通じてその効果は減弱することなく持続することが示された。

1.5.2.3.3.2.7 臨床第I相試験（食事の影響）

2015 年 1 月より、健康成人男性を対象に、非盲検、2 期クロスオーバー試験で最終製剤での食事の影響を検討する臨床第 I 相試験を実施した。

その結果、本剤 20 mg を高脂肪食摂取後に投与した場合、空腹時投与に比べ投与 0 時間から最終濃度検出時間（t 時間）までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}）は約 40%、最高血漿中濃度（C_{max}）は約 60%低下した。また、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の平均値は 1.03 時間から 3.03 時間に延長した。これらの変動は有意であり、本剤の薬物動態に食事が影響することが確認された。

1.5.3 申請効能以外での開発

1.5.3.1 計画中の臨床試験

本剤の適応は成人に限定されており、小児適応を有していない。本剤は、脳内移行がほとんどなく、認知機能障害（インペアードパフォーマンス）もほとんどないと考えられることから、小児にも適した非鎮静性第二世代抗ヒスタミン薬と考えられる。 [REDACTED]

を検討しているところである。

1.5.4 予定する効能又は効果、用法及び用量

品質、非臨床試験及び臨床試験から、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、以下に示す効能・効果、用法・用量にて医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

<予定する効能・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

<予定する用法・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。

1.5.5 治験相談等の経緯

本剤の開発に際し、機構と治験相談（医薬品 相談/受付番号：#P ）を 年 月 日に実施し、 について助言を受けた。治験相談時に得た意見の概略を以下に示した。

(1) について

と考える。

(2) について

と考える。

機構からの意見を受けて、

.

(3) について

実施した。

1.5.6 本剤の特徴及び有用性

国内で実施した臨床試験から、本剤は鼻アレルギー診療ガイドラインに記載された理想的な抗ヒスタミン薬⁴の下記条件をすべて満たすことが確認された。

- (1) 速効性があり，効果が持続する
- (2) 副作用（眠気，作業効率の低下など）が少ない
- (3) 長期投与ができる（安全性）
- (4) 投与回数が1日1回でコンプライアンスが良い

また，海外試験により，本剤は以下の特徴を有することが示され，利便性の良い非鎮静性第二世代抗ヒスタミン薬であることが示された．

- (5) 脳内移行がほとんどない
- (6) 薬物代謝をほとんど受けずに未変化体のまま尿中及び糞中に排泄される
- (7) 薬物代謝酵素（CYP）の阻害及び誘導作用を有さない
- (8) 主排泄経路が尿排泄であることから，腎機能低下患者では腎機能の低下の程度とともに本剤の血漿中濃度が増加するものの，忍容性が確認されているレベルを超えないことから用量調節の必要がない
- (9) 初期の第二世代抗ヒスタミン薬（アステミゾール，テルフェナジン）の課題であったQT間隔延長の可能性はほとんどない
- (10) アルコールや抗不安薬などの中枢抑制作用を増強する薬剤との薬力学的相互作用がない
- (11) ドライビング試験で本剤 40 mg の7日間反復投与でも自動車運転に影響しない
- (12) 海外検証的試験でアレルギー性鼻炎，慢性特発性蕁麻疹に対する有効性と安全性が確認され，類薬〔セチリジン 10 mg 1日1回，デスロラタジン 5 mg 1日1回（国内未承認），レボセチリジン塩酸塩 5 mg 1日1回〕とほぼ同程度の有効性を示した

現状，非鎮静性第二世代抗ヒスタミン薬に分類される既承認の薬剤¹³としては，フェキソフェナジン，エピナスチン塩酸塩，エバスチン，ロラタジン，セチリジン，オロパタジン塩酸塩，ベポタスチンベシル酸塩，並びにレボセチリジン塩酸塩¹⁷の8種類となっている．また，これら薬剤の中で，添付文書上に自動車運転等の注意等の記載のないものは，フェキソフェナジン¹⁸及びロラタジン¹⁹のみである．

本剤は，理想的な抗ヒスタミン薬の条件をすべて満たし，自動車運転等の危険を伴う機械操作に対する注意喚起の要らない，患者及び医療従事者の医療ニーズに合った有効性と安全性のバランスに優れた脳内移行のほとんどない非鎮静性の第二世代抗ヒスタミン薬であり，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して臨床的に意義があると考えた．

1.5.7 参考文献

- 1 Church MK. Comparative inhibition by bilastine and cetirizine of histamine-induced wheal and flare responses in humans. *Inflamm. Res.* 2011;60:1107–1112. （第 5.4.1 項）
- 2 Jáuregui I, García-Lirio E, Soriano AM, Gamboa PM, Antépara I. An overview of the novel H1-antihistamine bilastine in allergic rhinitis and urticaria. *Expert Rev Clin Immunol.* 2012;8:33-41. （第 5.4.2 項）
- 3 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会．鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—2013 年版（改訂第 7 版）．東京：ライフ・サイエンス；2013. p8-12. （第 5.4.3 項）

- 4 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ー通年性鼻炎と花粉症ー2013年版(改訂第7版). 東京: ライフ・サイエンス; 2013. p34-63. (第5.4.3項)
- 5 秀道広, 森田栄伸, 古川福実, 塩原哲夫, 相馬良直, 亀好良一, 他. 蕁麻疹診療ガイドライン. 日皮会誌. 2011; 121: 1339-1388. (第5.4.4項)
- 6 日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン作成委員会. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン. 日皮会誌. 2009; 119: 1515-1534. (第5.4.5項)
- 7 佐藤貴浩, 横関博雄, 片山一朗, 室田浩之, 戸倉新樹, 朴紀央, 他. 慢性痒疹診療ガイドライン. 日皮会誌. 2012; 122: 1-16. (第5.4.6項)
- 8 佐藤貴浩, 横関博雄, 片山一朗, 室田浩之, 戸倉新樹, 朴紀央, 他. 汎発性皮膚搔痒症診療ガイドライン. 日皮会誌. 2012; 122: 267-280. (第5.4.7項)
- 9 谷岡未樹. 高齢者に適した抗ヒスタミン薬は?: 宮地良樹 編集. 抗ヒスタミン薬〜達人の処方箋 Rx〜. 東京: メディカルレビュー社; 2013. p106-109. (第5.4.8項)
- 10 久保伸夫. 抗ヒスタミン薬に求められるもの. 日薬理誌. 2005;125:279-284. (第5.4.9項)
- 11 瀧川雅浩, 岩月啓氏, 島田眞路, 戸倉新樹, 古川福実. 痒疹性皮膚疾患の患者は抗ヒスタミン薬(抗アレルギー薬)に何を求めているかー患者アンケート調査結果ー. Prog. Med. 2006;26:2289-2295. (第5.4.10項)
- 12 荻野敏. 花粉症治療における第2世代抗ヒスタミン薬の患者満足ーインターネットによる患者調査結果(第1報)ー. Prog. Med. 2009;29:2531-2537. (第5.4.11項)
- 13 Yanai K, Zhang D, Tashiro M, Yoshikawa T, Naganuma F, Harada R, et al. Positron emission tomography evaluation of sedative properties of antihistamines. Expert Opin Drug Saf. 2011;10:613-622. (第5.4.12項)
- 14 Holgate ST, Canonica GW, Simons FE, Taghialatela M, Tharp M, Timmerman H, et al. Consensus Group on New-Generation Antihistamines (CONGA): present status and recommendations. Clin Exp Allergy. 2003;33:1305-1324. (第5.4.13項)
- 15 Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. J Allergy Clin Immunol. 2010;126:466-476. (第5.4.14項)
- 16 Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy. 2014;69:868-887. (第5.4.15項)
- 17 Hiraoka K, Tashiro M, Grobosch T, Maurer M, Oda K, Toyohara J, et al. Brain histamine H₁ receptor occupancy measured by PET after oral administration of levocetirizine, a non-sedating antihistamine. Expert Opin Drug Saf. 2015;14:199-206. (第5.4.16項)
- 18 アレグラ錠 30 mg, 60 mg 添付文書(2013年5月改訂, 第16版)(第5.4.17項)
- 19 クラリチン錠 10 mg 添付文書(2015年6月改訂, 第14版)(第5.4.18項)

ビラノア錠 20 mg

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報 及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

大鵬薬品工業株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況

本剤は、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で 2010 年 9 月 8 日に欧州連合/欧州経済領域（フランス、ドイツ、英国など 29 ヶ国）で承認を取得し、2016 年 5 月時点で、シンガポール、ブラジル、メキシコを含む 101 の国・地域で承認を取得している（第 5.3.6.3 項）。

欧州連合/欧州経済領域における使用状況を表 1.6.1-1 に示した。また、最新の欧州連合/欧州経済領域における添付文書の原文及びその和訳を別添 1.6 に添付した。

表 1.6.1-1 欧州連合/欧州経済領域における使用状況（2015 年 3 月調査）

国名 承認年月日	剤形・含量	効能・効果	用法・用量 （概略）
欧州連合/欧州経済領域 2010 年 9 月 8 日	錠剤 1 錠中 ビラスチン 20 mg	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	20 mg 1 錠を 1 日 1 回 服用する

1.6 外国における使用状況等に関する資料

別添 1.6

欧州 添付文書
(2015 年 10 月改訂)

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS for BILASTINE 20 mg tablets

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

<Invented name> 20 mg tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 20 mg of bilastine.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Tablet.

Oval biconvex scored white tablets (length 10 mm, width 5 mm).

The score line is only to facilitate breaking for ease of swallowing and not to divide into equal doses.

4. CLINICAL PARTICULARS**4.1 Therapeutic indications**

Symptomatic treatment of allergic rhino-conjunctivitis (seasonal and perennial) and urticaria.

<Invented name> is indicated in adults and adolescents (12 years of age and over).

4.2 Posology and method of administration**Posology**

Adults and adolescents (12 years of age and over)

20 mg bilastine (1 tablet) once daily for the relief of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis (SAR and PAR) and urticaria.

The tablet should be taken one hour before or two hours after intake of food or fruit juice (see section 4.5).

Special populations

Older people

No dosage adjustments are required in older patients (see sections 5.1 and 5.2). There is little experience in patients above the age of 65.

Patients with renal impairment

No dosage adjustment is required in patients with renal impairment (see section 5.2).

Patients with hepatic impairment

There is no clinical experience in patients with hepatic impairment. Since bilastine is not metabolized and renal clearance is its major elimination route, hepatic impairment is not

expected to increase systemic exposure above the safety margin. Therefore, no dosage adjustment is required in patients with hepatic impairment (see section 5.2).

Paediatric population

There is no relevant use of bilastine in children aged 0 to 2 years in the indications allergic rhino-conjunctivitis and urticaria. The safety and efficacy in children below 12 years have not yet been established.

Duration of treatment:

For allergic rhinitis the treatment should be limited to the period of exposure to allergens. For seasonal allergic rhinitis treatment could be discontinued after the symptoms have resolved and reinitiated upon their reappearance. In perennial allergic rhinitis continued treatment may be proposed to the patients during the allergen exposure periods. For urticaria the duration of treatment depends on the type, duration and course of the complaints.

Method of administration:

Oral use.

The tablet is to be swallowed with water. It is recommended to take the daily dose in one single intake.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Paediatric population

Efficacy and safety of bilastine in children under 12 years of age have not been established.

In patients with moderate or severe renal impairment coadministration of bilastine with P-glycoprotein inhibitors, such as e.g. ketoconazole, erythromycin, cyclosporine, ritonavir or diltiazem, may increase plasmatic levels of bilastine and therefore increase the risk of adverse reactions of bilastine. Therefore, coadministration of bilastine and P-glycoprotein inhibitors should be avoided in patients with moderate or severe renal impairment.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Interaction with food: Food significantly reduces the oral bioavailability of bilastine by 30%.

Interaction with grapefruit juice: concomitant intake of bilastine 20 mg and grapefruit juice decreased bilastine bioavailability by 30%. This effect may also apply to other fruit juices. The degree of bioavailability decrease may vary between producers and fruits. The mechanism for this interaction is an inhibition of OATP1A2, an uptake transporter for which bilastine is a substrate (see section 5.2). Medicinal products that are substrates or inhibitors of OATP1A2, such as ritonavir or rifampicin, may likewise have the potential to decrease plasma concentrations of bilastine.

Interaction with ketoconazole or erythromycin: Concomitant intake of bilastine and ketoconazole or erythromycin increased bilastine AUC 2-fold and $C_{\max}$ 2-3 fold. These changes can be explained by interaction with intestinal efflux transporters, since bilastine is substrate for P-gp and not metabolised (see section 5.2). These changes do not appear to affect the safety profile of bilastine and ketoconazole or erythromycin, respectively. Other medicinal products that are substrates or inhibitors of P-gp, such as cyclosporine, may likewise have the potential to increase plasma concentrations of bilastine.

Interaction with diltiazem: Concomitant intake of bilastine 20 mg and diltiazem 60 mg increased $C_{\max}$ of bilastine by 50%. This effect can be explained by interaction with intestinal efflux transporters (see section 5.2), and does not appear to affect the safety profile of bilastine.

Interaction with alcohol: The psychomotor performance after concomitant intake of alcohol and 20 mg bilastine was similar to that observed after intake of alcohol and placebo.

Interaction with lorazepam: Concomitant intake of bilastine 20 mg and lorazepam 3 mg for 8 days did not potentiate the depressant CNS effects of lorazepam.

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults. Extent of interaction with other medicinal products and other forms of interaction is expected to be similar in paediatric population from 12 to 17 years of age.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy: There are no or limited amount of data from the use of bilastine in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity, parturition or postnatal development (see section 5.3). As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of <Invented name> during pregnancy.

Breast-feeding: It is unknown whether bilastine is excreted in human breast milk. The excretion of bilastine in milk has not been studied in animals. A decision on whether to discontinue/abstain from <Invented name> therapy must be made taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of bilastine therapy for the mother.

Fertility: There are no or limited amount of clinical data. A study in rats did not indicate any negative effect on fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

A study performed to assess the effects of bilastine on the ability to drive demonstrated that treatment with 20 mg did not affect the driving performance. However, patients should be informed that very rarely some people experience drowsiness, which may affect their ability to drive or use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of safety profile

The incidence of adverse events in patients suffering from allergic rhinoconjunctivitis or chronic idiopathic urticaria treated with 20 mg bilastine in clinical trials was comparable with the incidence in patients receiving placebo (12.7% versus 12.8%).

The phase II and III clinical trials performed during the clinical development included 2525 patients treated with different doses of bilastine, of which 1697 received bilastine 20 mg. In these trials 1362 patients received placebo. The ADRs most commonly reported by patients receiving 20 mg bilastine for the indication of allergic rhinoconjunctivitis or chronic idiopathic urticaria were headache, somnolence, dizziness, and fatigue. These adverse events occurred with a comparable frequency in patients receiving placebo.

Tabulated summary of adverse reactions

ADRs at least possibly related to bilastine and reported in more than 0.1% of the patients receiving 20 mg bilastine during the clinical development (N = 1697) are tabulated below.

Frequencies are assigned as follows:

Very common ($\geq 1/10$)

Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

Uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)

Very rare ($< 1/10,000$)

Not known (cannot be estimated from the available data)

Rare, very rare and reactions with unknown frequency have not been included in the table.

System Organ Class		Bilastine	All Bilastine
Frequency	Adverse reaction	20 mg N=1697	Doses N=2525
Infections and infestations			
<i>Uncommon</i>	<i>Oral herpes</i>	2 (0.12%)	2 (0.08%)
Metabolism and nutrition disorders			
<i>Uncommon</i>	<i>Increased appetite</i>	10 (0.59%)	11 (0.44%)
Psychiatric disorders			
<i>Uncommon</i>	<i>Anxiety</i>	6 (0.35%)	8 (0.32%)
	<i>Insomnia</i>	2 (0.12%)	4 (0.16%)
Nervous system disorders			
<i>Common</i>	<i>Somnolence</i>	52 (3.06%)	82 (3.25%)
	<i>Headache</i>	68 (4.01%)	90 (3.56%)
<i>Uncommon</i>	<i>Dizziness</i>	14 (0.83%)	23 (0.91%)
Ear and labyrinth disorders			
<i>Uncommon</i>	<i>Tinnitus</i>	2 (0.12%)	2 (0.08%)
	<i>Vertigo</i>	3 (0.18%)	3 (0.12%)

System Organ Class		Bilastine	All Bilastine
Frequency	Adverse reaction	20 mg N=1697	Doses N=2525
Cardiac disorders			
<i>Uncommon</i>	<i>Right bundle branch block</i>	4 (0.24%)	5 (0.20%)
	<i>Sinus arrhythmia</i>	5 (0.30%)	5 (0.20%)
	<i>Electrocardiogram QT prolonged</i>	9 (0.53%)	10 (0.40%)
	<i>Other ECG abnormalities</i>	7 (0.41%)	11 (0.44%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
<i>Uncommon</i>	<i>Dyspnoea</i>	2 (0.12%)	2 (0.08%)
	<i>Nasal discomfort</i>	2 (0.12%)	2 (0.08%)
	<i>Nasal dryness</i>	3 (0.18%)	6 (0.24%)
Gastrointestinal disorders			
<i>Uncommon</i>	<i>Upper abdominal pain</i>	11 (0.65%)	14 (0.55%)
	<i>Abdominal pain</i>	5 (0.30%)	5 (0.20%)
	<i>Nausea</i>	7 (0.41%)	10 (0.40%)
	<i>Stomach discomfort</i>	3 (0.18%)	4 (0.16%)
	<i>Diarrhoea</i>	4 (0.24%)	6 (0.24%)
	<i>Dry mouth</i>	2 (0.12%)	6 (0.24%)
	<i>Dyspepsia</i>	2 (0.12%)	4 (0.16%)
	<i>Gastritis</i>	4 (0.24%)	4 (0.16%)
Skin and subcutaneous tissue disorders			
<i>Uncommon</i>	<i>Pruritus</i>	2 (0.12%)	4 (0.16%)
General disorders and administration site conditions			
<i>Uncommon</i>	<i>Fatigue</i>	14 (0.83%)	19 (0.75%)
	<i>Thirst</i>	3 (0.18%)	4 (0.16%)
	<i>Improved pre-existing condition</i>	2 (0.12%)	2 (0.08%)
	<i>Pyrexia</i>	2 (0.12%)	3 (0.12%)
	<i>Asthenia</i>	3 (0.18%)	4 (0.16%)
Investigations			

System Organ Class		Bilastine 20 mg N=1697	All Bilastine Doses N=2525
Frequency	Adverse reaction		
<i>Uncommon</i>	<i>Increased gamma-glutamyltransferase</i>	7 (0.41%)	8 (0.32%)
	<i>Alanine aminotransferase increased</i>	5 (0.30%)	5 (0.20%)
	<i>Aspartate aminotransferase increased</i>	3 (0.18%)	3 (0.12%)
	<i>Blood creatinine increased</i>	2 (0.12%)	2 (0.08%)
	<i>Blood triglycerides increased</i>	2 (0.12%)	2 (0.08%)
	<i>Increased weight</i>	8 (0.47%)	12 (0.48%)

Frequency not known (cannot be estimated from the available data): *Palpitations and tachycardia* have been observed during the post-marketing period.

Description of selected adverse reactions

The most frequently reported adverse reactions were two common (somnolence and headache) and two uncommon (dizziness and fatigue). Their frequencies in bilastine vs. placebo were 3.06 % vs. 2.86% for somnolence; 4.01% vs. 3.38% for headache; 0.83% vs. 0.59% for dizziness, and 0.83% vs. 1.32% for fatigue.

Almost all the adverse reactions, included in the above table, were observed either in patients treated with bilastine 20 mg or with placebo with a similar incidence.

The information collected during the post-marketing surveillance has confirmed the safety profile observed during the clinical development.

Paediatric population

During the clinical development the frequency, type and severity of adverse reactions in adolescents (12 years to 17 years) were the same seen in adults. The information collected in this population (adolescents) during the post-marketing surveillance has confirmed clinical trial findings.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V*.

[*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]

4.9 Overdose

Information regarding acute overdose of bilastine is retrieved from the experience of clinical trials conducted during the development and the post-marketing surveillance. In clinical trials, after administration of bilastine at doses 10 to 11 times the therapeutic dose (220 mg as single dose or 200 mg/day for 7 days) to healthy volunteers, frequency of treatment emergent adverse events was two times higher than with placebo. The adverse reactions most frequently reported were dizziness, headache and nausea. No serious adverse events and no significant prolongation in the QTc interval were reported. The information collected in the post-marketing surveillance is consistent with that reported in clinical trials.

Critical evaluation of bilastine's multiple dose (100 mg x4 days) effect on ventricular repolarization by a "thorough QT/QTc cross-over study" involving 30 healthy volunteers did not show significant QTc prolongation.

In the event of overdose symptomatic and supportive treatment is recommended.

There is no known specific antidote to bilastine.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antihistamines for systemic use, other antihistamines for systemic use

ATC code R06AX29.

Bilastine is a non-sedating, long-acting histamine antagonist with selective peripheral H₁ receptor antagonist affinity and no affinity for muscarinic receptors.

Bilastine inhibited histamine-induced wheal and flare skin reactions for 24 hours following single doses.

In clinical trials performed in adult and adolescent patients with allergic rhinoconjunctivitis (seasonal and perennial), bilastine 20 mg, administered once daily for 14-28 days, was effective in relieving symptoms such as sneezing, nasal discharge, nasal itching, nasal congestion, ocular itching, tearing and ocular redness. Bilastine effectively controlled symptoms for 24 hours.

In two clinical trials performed in patients with chronic idiopathic urticaria, Bilastine 20 mg, administered once daily for 28 days was effective in relieving the itching intensity and the number and size of wheals, as well as the patients discomfort due to urticaria. Patients improved their sleep conditions and their quality of life.

No clinically relevant prolongation of QTc interval or any other cardiovascular effect has been observed in the clinical trials performed with Bilastine, even at doses of 200 mg daily (10 times the clinical dose) for 7 days in 9 subjects, or even when coadministered with P-gp inhibitors, such as ketoconazole (24 subjects) and erythromycin (24 subjects). Additionally a thorough QT study including 30 volunteers has been performed.

In controlled clinical trials at the recommended dose of 20 mg once daily, the CNS safety profile of bilastine was similar to placebo and the incidence of somnolence was not statistically

different from placebo. Bilastine at doses of up to 40 mg q.d. did not affect psychomotor performance in clinical trials and did not affect driving performance in a standard driving test. Older patients (≥ 65 years) included in phase II and III studies showed no difference in efficacy or safety with respect to younger patients.

Paediatric population

Adolescents (12 years to 17 years) were included in the clinical development. 128 adolescents received bilastine during the clinical studies (81 in double blind studies in allergic rhino-conjunctivitis). A further 116 adolescent subjects were randomised to active comparators or placebo. No differences in efficacy and safety between adults and adolescents were seen.

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with <Invented name> in one subset of the paediatric population in the treatment of allergic rhino-conjunctivitis and the treatment of urticaria (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Bilastine is rapidly absorbed after oral administration with a time to maximum plasma concentration of around 1.3 hours. No accumulation was observed. The mean value of bilastine oral bioavailability is 61%.

Distribution

In vitro and *in vivo* studies have shown that bilastine is a substrate of Pgp (see section 4.5 “Interaction with ketoconazole, erythromycin and diltiazem”) and OATP (see section 4.5 “Interaction with grapefruit juice”). Bilastine does not appear to be a substrate of the transporter BCRP or renal transporters OCT2, OAT1 and OAT3. Based on *in vitro* studies, bilastine is not expected to inhibit the following transporters in the systemic circulation: P-gp, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, and NTCP, since only mild inhibition was detected for P-gp, OATP2B1 and OCT1, with an estimated $IC_{50} \geq 300 \mu M$, much higher than the calculated clinical plasma C_{max} and therefore these interactions will not be clinically relevant. However, based on these results inhibition by bilastine of transporters present in the intestinal mucosa, e.g. P-gp, cannot be excluded.

At therapeutic doses bilastine is 84-90% bound to plasma proteins.

Biotransformation

Bilastine did not induce or inhibit activity of CYP450 isoenzymes in *in vitro* studies.

Elimination

In a mass balance study performed in healthy volunteers, after administration of a single dose of 20 mg ^{14}C -bilastine, almost 95% of the administered dose was recovered in urine (28.3%) and faeces (66.5%) as unchanged bilastine, confirming that bilastine is not significantly metabolized

in humans. The mean elimination half-life calculated in healthy volunteers was 14.5 h.

Linearity

Bilastine presents linear pharmacokinetics in the dose range studied (5 to 220 mg), with a low interindividual variability.

Renal impairment

In a study in subjects with renal impairment the mean (SD) $AUC_{0-\infty}$ increased from 737.4 (± 260.8) ngxh/ml in subjects without impairment (GFR: > 80 ml/min/1.73 m²) to: 967.4 (± 140.2) ngxh/ml in subjects with mild impairment (GFR: 50-80 ml/min/1.73 m²), 1384.2 (± 263.23) ngxh/ml in subjects with moderate impairment (GFR: 30 - < 50 ml/min/1.73 m²), and 1708.5 (± 699.0) ngxh/ml in subjects with severe impairment (GFR: < 30 ml/min/1.73 m²). Mean (SD) half-life of bilastine was 9.3 h (± 2.8) in subjects without impairment, 15.1 h (± 7.7) in subjects with mild impairment, 10.5 h (± 2.3) in subjects with moderate impairment and 18.4 h (± 11.4) in subjects with severe impairment. Urinary excretion of bilastine was essentially complete after 48 -72 h in all subjects. These pharmacokinetic changes are not expected to have a clinically relevant influence on the safety of bilastine, since bilastine plasma levels in patients with renal impairment are still within the safety range of bilastine.

Hepatic impairment

There are no pharmacokinetic data in subjects with hepatic impairment. Bilastine is not metabolized in human. Since the results of the renal impairment study indicate renal elimination to be a major contributor in the elimination, biliary excretion is expected to be only marginally involved in the elimination of bilastine. Changes in liver function are not expected to have a clinically relevant influence on bilastine pharmacokinetics.

Older people

Only limited data are available in subjects older than 65 years. No statistically significant differences have been observed with regard to PK of bilastine in older people aged over 65 years compared to adult population aged between 18 and 35 years.

Paediatric population

No pharmacokinetic data are available in adolescents (12 years to 17 years) as the extrapolation from adult data was deemed appropriate for this product.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data with bilastine reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity and carcinogenic potential.

In reproduction toxicity studies effects of bilastine on the foetus (pre-and post-implantation loss in rats and incomplete ossification of cranial bones, sternebrae and limbs in rabbits) were only observed at maternal toxic doses. The exposure levels at the NOAELs are sufficiently in excess (> 30 fold) to the human exposure at the recommended therapeutic dose.

In a fertility study in rats, bilastine administered orally up to 1000 mg/kg/day did not induce any effect on female and male reproductive organs. Mating, fertility and pregnancy indices were not

affected.

As seen in a distribution study in rats with determination of drug concentrations by autoradiography, bilastine does not accumulate in the CNS.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Cellulose, microcrystalline

Sodium Starch glycolate type A (derived from potato)

Silica, colloidal anhydrous

Magnesium Stearate

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

5 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

The medicinal product is packaged in a blister, consisting of two parts:

laminate, consisting of oriented polyamide (outer side of laminate), aluminium and PVC (inner side of laminate)

Aluminium foil

The aluminium foil is thermosealed with a heat-seal lacquer (PVC-PVAC copolymer and resins of butylmethacrylate) to the laminate after molding and filling of the tablets.

Each blister contains 10 tablets. The blisters are packaged in cardboard boxes.

Pack sizes: 10, 20, 30, 40 or 50 tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

<[To be completed nationally]>

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

<[To be completed nationally]>

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION /RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: <[To be completed nationally]>

Date of latest renewal: <[To be completed nationally]>

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

<[To be completed nationally]>

ビラスチン 20 mg 錠の製品特性概要書（和訳）

1. 製剤の名称

ビラスチン 20 mg 錠

2. 定性的及び定量的組成

1 錠中ビラスチン 20 mg

すべての賦形剤の一覧表については、6.1 項参照

3. 剤型

錠剤

分割線のある両凸面楕円形の白色錠（長径 10mm, 短径 5mm）

分割線は嚥下しやすくするために割るためのものであり、等量に分けるためのものではない。

4. 臨床的特徴

4.1 治療適応症

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

ビラスチンは成人及び青年（12 歳以上）に適応される。

4.2 用量及び用法

用量

成人及び青年（12 歳以上）

ビラスチン 20 mg（1 錠）を 1 日 1 回、アレルギー性鼻炎（季節性及び通年性）及び蕁麻疹の症状軽減のため服用する。

錠剤は食事又はフルーツジュース摂取 1 時間前又は 2 時間後に服用すること。

特殊集団

高齢者

高齢患者での用量調節は不要である（5.1 項及び 5.2 項を参照）。65 歳以上の高齢者に対しては、ほとんど使用経験がない。

腎機能障害患者

腎機能障害患者での用量調節は不要である（5.2 項参照）。

肝機能障害患者

肝機能障害患者では臨床経験はない。ビラスチンは肝代謝されず、腎排泄が主な排泄経路であるため、肝機能障害により安全域を超えた全身曝露が増大することはないと考えられる。したがって、肝機能障害患者での用量調節は不要である（5.2 項参照）。

小児集団

アレルギー性鼻炎及び蕁麻疹の適応での 0 歳～2 歳の小児へのビラスチンの使用はない。年齢 12 歳未満の小児に対するビラスチンの安全性及び有効性は確立されていない。

治療期間

アレルギー性鼻炎の治療は、アレルゲンに曝露されている期間に限定すること。季節性アレルギー性鼻炎の治療については、症状が回復すれば中止し、再発したら治療を再開することができる。通年性アレルギー性鼻炎については、患者がアレルゲンに曝露されている間は、治療を継続することがある。蕁麻疹については、症状、罹患期間及び経過によって治療期間が異なる。

服用方法

経口投与

錠剤は水と共に服用する。また、1日用量は1回で服用することを推奨する。

4.3 投与禁忌

ビラスチン又は6.1項にリストされているいずれかの賦形剤に対する過敏症がある患者。

4.4 特別な警告及び使用にあたっての使用上の注意

特殊集団

12歳未満の小児に対しては、ビラスチンの有効性及び安全性は確立されていない。

中等度又は重度の腎機能障害患者には、ビラスチンとケトコナゾール、エリスロマイシン、シクロスポリン、リトナビル又はジルチアゼムなどのP糖タンパク（P-gp）阻害剤を併用して使用した場合、ビラスチンの血漿中濃度が上昇して、副作用のリスクが増加する可能性があるため、中等度又は重度の腎機能障害患者に対してビラスチンとP-gp阻害剤を併用しないこと。

4.5 他の薬剤との相互作用及びその他の相互作用様式

食物との相互作用:食物はビラスチンの経口バイオアベイラビリティを30%と著しく低下させる。

グレープフルーツジュースとの相互作用:ビラスチン20 mgとグレープフルーツジュースを同時に摂取することにより、ビラスチンのバイオアベイラビリティが30%低下した。他のフルーツジュースを同時に摂取した場合、同様にバイオアベイラビリティが低下し、低下の程度は個々の患者とフルーツの種類により異なる可能性がある。この相互作用の機序は、ビラスチンが基質となっている取り込みトランスポーターの一つであるOATP1A2の阻害である(5.2項参照)。同様に、リトナビルやリファンピシンなどのOATP1A2の基質となる薬剤や阻害する薬剤もビラスチンの血漿中濃度を低下させる可能性がある。

ケトコナゾール又はエリスロマイシンとの相互作用:ビラスチンをケトコナゾール又はエリスロマイシンと併用すると、ビラスチンの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)が2倍、最高血漿中濃度(C_{max})が2~3倍増加した。ビラスチンはP-gpの基質であり肝代謝されないことから、この変化は腸内の排出トランスポーターとの相互作用により説明できる(5.2項参照)。この変化はビラスチン及びケトコナゾール又はエリスロマイシンの各安全性プロファイルに影響を及ぼさないと考えられる。同様に、シクロスポリンなどのP-gpの基質又は阻害剤となる他の薬剤もビラスチンの血漿中濃度を増加させる可能性がある。

ジルチアゼムとの相互作用:ビラスチン20 mgをジルチアゼム60 mgと併用すると、ビラスチンのC_{max}が50%増加した。この作用は腸内の排出トランスポーターとの相互作用により説明できるものであり(5.2項参照)、ビラスチンの安全性プロファイルに影響を及ぼさないと考えられる。

アルコールとの相互作用:アルコールとビラスチン20 mgを同時摂取した後の精神運動機能は、アルコールとプラセボを摂取した後の観察結果と同様であった。

ロラゼパムとの相互作用:ビラスチン20 mg及びロラゼパム3 mgを8日間併用してもロラゼパムの中樞神経系(CNS)への抑制作用は増強されなかった。

小児集団

相互作用試験は成人にのみ実施されている。他の薬剤との相互作用及びその他の相互作用様式の程度は、12歳から17歳までの小児集団で同程度であると思われる。

4.6 受胎、妊娠及び授乳

妊娠:妊婦にビラスチンを投与したデータはほとんどない。

動物試験では、生殖毒性、出産又は生後発育に関して直接的又は間接的な悪影響は認められていない(5.3項参照)。しかし、予防措置として、妊娠中には「ビラスチン」の使用を避けることが望ましい。

授乳：ビラスチンがヒト母乳中に移行されるか否かは不明である。ビラスチンの母乳への移行に関しては動物では検討されていない。ビラスチンの治療を中止／控えることについては、授乳が子に及ぼす有益性とビラスチン治療が母体に及ぼす有益性を考慮して判断しなければならないこと。

受胎：臨床データはほとんど得られていない。ラット試験では受胎に悪影響は認められなかった（5.3 項参照）。

4.7 運転能力及び機械の使用能力に対する影響

車の運転能力に関するビラスチンの影響を評価するために実施した試験では、ビラスチン 20 mg 投与では運転能力に影響しないことが示された。しかし、極めてまれではあるが眠気を発現し、車の運転あるいは機械操作に影響する可能性があることを患者に伝えること。

4.8 望ましくない作用

安全性プロファイルの概要

アレルギー性鼻炎患者又は慢性特発性蕁麻疹患者を対象とした治験において、有害事象発現頻度はビラスチン 20 mg 群とプラセボ群で同程度であった（12.7%対 12.8%）。

臨床開発中に実施された第 II 相試験及び第 III 相試験では、ビラスチンの異なる用量で治療された 2525 名（ビラスチン 20mg を服用した 1697 名を含む）の患者が含まれた。アレルギー性鼻炎又は慢性特発性蕁麻疹の適応のためにビラスチン 20 mg の投与を受けた患者で特に多く報告された副作用（ADR）は、頭痛、傾眠、浮動性めまい及び疲労であった。この有害事象の発現頻度はプラセボ群と同程度であった。

副作用の概要表

治験でビラスチン 20 mg の投与を受けた患者（N=1697）において、ビラスチンとの因果関係が「可能性あり」以上で 0.1%以上に報告された ADR を下表に示す。

頻度を以下のように割り当てた。

極めてよくみられる（Very common）（ $\geq 1/10$ ）

よくみられる（Common）（ $\geq 1/100 \sim < 1/10$ ）

ときおりみられる（Uncommon）（ $\geq 1/1000 \sim < 1/100$ ）

まれ（Rare）（ $\geq 1/10000 \sim < 1/1000$ ）

極めてまれ（Very rare）（ $< 1/10000$ ）

不明（Not known）（入手したデータから推定不能）

まれ、極めてまれ及び頻度不明な副作用は、この表に含まれていない。

器官別大分類 頻度 副作用		Bilastine 20 mg 群 N=1697	Bilastine 全用量群 N=2525
感染症及び寄生虫症			
Uncommon	口腔ヘルペス	2 (0.12%)	2 (0.08%)
代謝及び栄養障害			
Uncommon	食欲亢進	10 (0.59%)	11 (0.44%)
精神障害			
Uncommon	不安	6 (0.35%)	8 (0.32%)
	不眠症	2 (0.12%)	4 (0.16%)
神経系障害			
common	傾眠	52 (3.06%)	82 (3.25%)
	頭痛	68 (4.01%)	90 (3.56%)
Uncommon	浮動性めまい	14 (0.83%)	23 (0.91%)
耳及び迷路障害			
Uncommon	耳鳴	2 (0.12%)	2 (0.08%)
	回転性めまい	3 (0.18%)	3 (0.12%)
心臓障害			
Uncommon	右脚ブロック	4 (0.24%)	5 (0.20%)
	洞性不整脈	5 (0.30%)	5 (0.20%)
	心電図QT延長	9 (0.53%)	10 (0.40%)
	その他心電図異常	7 (0.41%)	11 (0.44%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			
Uncommon	呼吸困難	2 (0.12%)	2 (0.08%)
	鼻部不快感	2 (0.12%)	2 (0.08%)
	鼻乾燥	3 (0.18%)	6 (0.24%)
胃腸障害			
Uncommon	上腹部痛	11 (0.65%)	14 (0.55%)
	腹部痛	5 (0.30%)	5 (0.20%)
	悪心	7 (0.41%)	10 (0.40%)
	胃不快感	3 (0.18%)	4 (0.16%)
	下痢	4 (0.24%)	6 (0.24%)
	口内乾燥	2 (0.12%)	6 (0.24%)
	消化不良	2 (0.12%)	4 (0.16%)
	胃炎	4 (0.24%)	4 (0.16%)
皮膚及び皮下組織障害			
Uncommon	そう痒症	2 (0.12%)	4 (0.16%)
全身障害及び投与局所様態			
Uncommon	疲労	14 (0.83%)	19 (0.75%)
	口渇	3 (0.18%)	4 (0.16%)
	先行疾患の改善	2 (0.12%)	2 (0.08%)
	発熱	2 (0.12%)	3 (0.12%)
	無力症	3 (0.18%)	4 (0.16%)
臨床検査			
Uncommon	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (0.41%)	8 (0.32%)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5 (0.30%)	5 (0.20%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.18%)	3 (0.12%)
	血中クレアチニン増加	2 (0.12%)	2 (0.08%)
	血中トリグリセリド増加	2 (0.12%)	2 (0.08%)
	体重増加	8 (0.47%)	12 (0.48%)

頻度不明（入手データから推定不能）：動悸と頻脈は、市販後の期間に観察された。

選択された有害事象の説明

もっとも高頻度に報告された有害事象は2つ一般的な事象（傾眠と頭痛）と2つのまれな事象（眩暈と疲労）であった。ビラスチン対プラセボのそれらの頻度は、傾眠が3.06%対2.86%であり、頭痛

が 4.01%対 3.38%, 眩暈が 0.83%対 0.59%, 疲労が 0.83%対 1.32%であった。ほとんどすべての有害事象（上記の表に含まれる）は、ビラスチン 20mg またはプラセボが投与された患者で同程度の発現率が観察された。市販後サーベイランスにおいて収集された情報は、臨床開発の間で観察される安全性プロファイルを確認した。

小児集団

臨床開発期間中の青年（12 歳～17 歳）における有害事象の頻度、種類、重症度は、成人で認められた事象と同様であった。市販後サーベイランス期間中のこの集団（青年）で集められる情報は、臨床試験所見を確認した。

疑わしい有害事象の報告

医薬品許可後の疑わしい有害事象の報告は重要である。それは、医薬品のベネフィット/リスクバランスの継続的なモニタリングを可能にする。ヘルスケア専門家は、付録 V*にリストされる National reporting system 国家報告制でいかなる疑わしい有害事象でも報告するよう依頼される。[*印刷物、注釈がついている QRD テンプレートのガイダンスを参照してください。]

4.9 過量投与

ビラスチンの過量投与に関する情報は、開発中に実施した治験及び市販後サーベイランスの経験から取り出されている。臨床試験において健康成人に治療用量の 10～11 倍の投与量 [220 mg（単回投与）又は 200 mg/日を 7 日間] のビラスチンを投与したところ、治療中に発生した有害事象の頻度はプラセボ群の 2 倍に及んだ。特に多く報告された副作用は、浮動性めまい、頭痛及び悪心であった。重篤な有害事象及び QTc 間隔の有意な延長は報告されなかった。市販後サーベイランスで得られた情報は、臨床試験で報告された情報と一致している。

ビラスチンの反復投与（100 mg ×4 日間）が心室再分極に及ぼす影響を、健康成人 30 名を対象としたクロスオーバー thorough QT/QTc 評価試験にて厳密に評価したところ、明らかな QTc 延長は認められなかった。

過量投与した場合には、対症療法及び補助的治療が推奨される。

ビラスチンに対する特定の解毒剤は不明である。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物療法群：全身作用性抗ヒスタミン薬、その他全身作用性抗ヒスタミン薬

ATC コード：R06AX29

ビラスチンは、非鎮静性の長時間作用型のヒスタミン拮抗薬であり、末梢の H₁ 受容体を選択的で、ムスカリン受容体には親和性がない。

ビラスチンは、単回投与後 24 時間、ヒスタミンで誘発した皮膚膨疹及び発赤反応を抑制した。

アレルギー性鼻炎（季節性及び通年性）の成人及び青年患者を対象に実施した治験では、ビラスチン 20 mg を 1 日 1 回、14～28 日間投与することにより、くしゃみ、鼻汁、鼻部そう痒感、鼻閉、眼のそう痒感、流涙及び眼の発赤などの症状の軽減に効果がみられた。ビラスチンは 24 時間効果的に症状を抑制した。

慢性特発性蕁麻疹患者を対象に実施した2件の治験では、ビラスチン 20 mg を1日1回28日間投与することにより、蕁麻疹による患者の不快感緩和とともに、そう痒の強さ及び膨疹の数と大きさの軽減に効果が認められた。また、患者の睡眠状態及び生活の質が向上した。

QTc 間隔延長又はその他の心血管系への影響については、治験では認められておらず、9名で実施した1日200 mg（臨床用量の10倍）の7日間投与、ケトコナゾール（24名）及びエリスロマイシン（24名）のような P-gp 阻害剤を併用した試験でも認められなかった。また、30名の健康成人ボランティアを対象に thorough QTc 評価試験を実施した。

1日1回20 mg の推奨用量で実施した臨床比較試験では、ビラスチンの CNS に対する安全性プロファイルはプラセボと同等であり、傾眠の発現率はプラセボと有意差がなかった。ビラスチンを1日1回最大40 mg まで投与した治験では、精神運動機能には影響せず、標準的な車の運転試験において運転能力に影響を及ぼさなかった。

第II相試験及び第III相試験に参加した高齢患者（ ≥ 65 歳）では、有効性又は安全性に若年患者との差は認められなかった。

小児集団

青年（12歳～17歳）は臨床開発に含まれていた。128名の青年が臨床試験中にビラスチンを服用した（81名はアレルギー性鼻炎を対象にした二重盲検試験）。さらに116名の青年が実薬対照薬又はプラセボに割り付けられた。成人と青年の間の有効性及び安全性に違いはみられなかった。

EMA は、アレルギー性鼻炎の治療と蕁麻疹の治療の小児集団の1つのサブセットにおいて、ビラスチンを用いた試験結果の提出の義務を延期した（小児への投与に関する情報である4.2項を参照）。

5.2 薬物動態的特性

吸収

ビラスチンは経口投与後急速に吸収されて、約1.3時間で C_{max} に達する。蓄積は認められなかった。ビラスチンの経口バイオアベイラビリティは平均で61%である。

分布

In vitro 試験及び *in vivo* 試験でビラスチンは、P-gp（4.5項のケトコナゾール、エリスロマイシン及びジルチアゼムとの相互作用を参照）及び OATP（4.5項のグレープフルーツジュースとの相互作用を参照）の基質であることが示された。ビラスチンはトランスポーターBCRP 又は腎トランスポーターOCT2、OAT1 及び OAT3 の基質ではないと考えられる。*In vitro* 試験から、P-gp、OATP2B1 及び OCT1 に対して軽度の阻害が観察され、 $IC_{50} \geq 300 \mu M$ と推定されたが、これは臨床で算出された C_{max} より極めて高値であることから、この相互作用には臨床的意義はないと推定されるため、ビラスチンは体循環において、P-gp、MRP2、BCRP、BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2 及び NTCP といったトランスポーターを阻害しないものと予測される。しかし、この結果からはビラスチンによる P-gp などの腸粘膜内に存在するトランスポーターの阻害は除外できない。

治療用量ではビラスチンの血漿タンパク結合率は84%～90%である。

代謝

In vitro 試験では、ビラスチンは CYP450 分子種の活性を誘導又は阻害しなかった。

排泄

健康成人を対象に実施したマスバランス試験では、 ^{14}C -ビラスチン 20 mg を単回投与したところ、投与量の約 95%が未変化体として尿 (28.3%) 及び糞 (66.5%) に排泄され、ビラスチンはヒトではほとんど代謝されないことが確認された。健康成人を対象に算出した平均消失半減期は 14.5 時間であった。

線形性

ビラスチンは検討した用量範囲内 (5～220 mg) では、薬物動態に線形性が認められ、個人間変動は小さかった。

腎機能障害患者

腎機能障害患者を対象とした試験では、平均 $\text{AUC}_{0-\infty}$ (標準偏差 : SD) は、機能障害のない被験者 ($\text{GFR} > 80 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) の $737.4 (\pm 260.8) \text{ ng}\cdot\text{hr/mL}$ から、軽度機能障害患者 ($\text{GFR}: 50 \sim 80 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) で $967.4 (\pm 140.2) \text{ ng}\cdot\text{hr/mL}$ 、中等度機能障害患者 ($\text{GFR}: 30 \sim < 50 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) で $1384.2 (\pm 263.23) \text{ ng}\cdot\text{hr/mL}$ 及び重度機能障害 ($\text{GFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) で $1708.5 (\pm 699.0) \text{ ng}\cdot\text{hr/mL}$ まで増加した。ビラスチンの平均半減期 (SD) は、機能障害のない被験者では 9.3 時間 (± 2.8)、軽度機能障害患者で 15.1 時間 (± 7.7)、中等度機能障害患者で 10.5 時間 (± 2.3) 及び重度機能障害患者では 18.4 時間 (± 11.4) であった。全例とも基本的に 48～72 時間後にはビラスチンの尿排泄は完了した。腎機能障害患者の血漿中ビラスチン濃度はビラスチンの安全域の範囲内であったため、ビラスチンの安全性に対してこの薬物動態変化は臨床的に意義のある影響を及ぼさないと考えられる。

肝機能障害患者

肝機能障害患者を対象とした薬物動態のデータはない。ビラスチンはヒトでは代謝されない。腎機能障害患者を対象とした試験の結果から、主な排泄経路は腎排泄であることが示されたため、ビラスチンの排泄に関して胆汁排泄の関与はごくわずかであると考えられる。肝機能の変化はビラスチンの薬物動態に臨床的に意義のある影響を及ぼさないと考えられる。

高齢者

65 歳以上の患者におけるデータはほとんどない。ビラスチンの薬物動態に関しては 65 歳以上の高齢者と 18 歳～35 歳までの成人患者で統計的な有意差は認められなかった。

小児集団

成人データからの外挿がこの薬剤に相当であると考えられたので、青年 (12 歳～17 歳) における薬物動態学的データはない。

5.3 前臨床安全性データ

ビラスチンの非臨床データ (安全性薬理学試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験及びがん原性試験) からはヒトに対して特別な危険を示すものは認められなかった。

生殖発生毒性試験では、母体毒性量においてのみビラスチンの胎児に及ぼす影響 (ラットの着床前後での胚損失、ウサギにおける頭蓋骨、胸骨分節及び四肢の不完全骨化) が認められた。無毒性量 (NOAEL) の曝露濃度は推奨治療用量でのヒト曝露を十分に (> 30 倍) 上回っている。

ラットの受胎能試験では、最大 1000 mg/kg/day までビラスチンを経口投与しても雌雄の生殖器に影響を及ぼさなかった。また、交配指数、受胎指数及び妊娠指数には影響を及ぼさなかった。

オートラジオグラフィーにより薬物濃度を決定するラットの分布試験で確認されたように、ビラスチンは CNS に蓄積しない。

6. 製剤特性

6.1 賦形剤一覧

微結晶性セルロース

デンプングリコール酸ナトリウム（A 型）（ジャガイモ由来）

コロイド状無水シリカ

ステアリン酸マグネシウム

6.2 配合禁忌

該当せず

6.3 有効期間

5 年

6.4 保管上の特別な注意

本剤は特別な保管条件を必要としない。

6.5 包装の性質及び内容

2 分割されたブリスター包装。

配向ポリアミド（ラミネート加工の外側）、アルミニウム及び PVC（ラミネート加工の内側）
からなるラミネート加工

アルミホイル

錠剤を成形、充填後、アルミホイルでヒートシールラッカー（PVC-PVAC 共重合体及びブチル
メタクリレート樹脂）で熱着したラミネート加工。

10 錠入りブリスターパック。ブリスターパックを段ボール箱包装。

包装量は 10, 20, 30, 40, 又は 50 錠。必ずしもすべての包装量が市販されているわけではない。

6.6 廃棄に関する特別な注意

未使用品又は廃棄品は各国の要件に従って処分すること。

7. 市販許可保有者

<国ごとに記載>

8. 市販許可番号

<国ごとに記載>

9. 初回承認日/承認更新日

初回承認日<国ごとに記載>

承認更新日<国ごとに記載>

10. 本稿の（部分）改訂日

<国ごとに記載>

ビラノア錠 20 mg

**第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報
及び添付文書に関する情報**

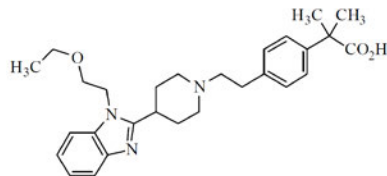
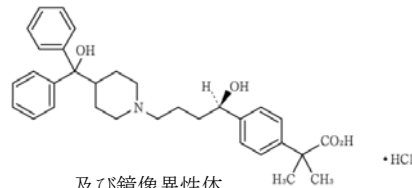
1.7 同種同効品一覧表

大鵬薬品工業株式会社

1.7 同種同効品一覧表

本剤並びに同種同効品で後期の非鎮静性第二世代抗ヒスタミン薬に分類されているフェキソフェナジン塩酸塩（アレグラ[®]錠 30 mg, アレグラ[®]錠 60 mg, アレグラ OD 錠[®]60 mg), レボセチリジン塩酸塩（ザイザル[®]錠 5 mg), オロパタジン塩酸塩（アレロック[®]錠 2.5, アレロック[®]錠 5, アレロック[®]OD 錠 2.5, アレロック OD[®]錠 5), ロラタジン（クラリチン[®]錠 10 mg, クラリチン[®]レディタブ[®]錠 10 mg), ベポタスチンベシル酸塩（タリオン[®]錠 5 mg, タリオン[®]錠 10 mg, タリオン[®]OD 錠 5 mg, タリオン[®]OD 錠 10 mg) の効能・効果, 用法・用量, 使用上の注意等を表 1.7-1～表 1.7-3 に示した。なお, 2016 年 4 月現在の添付文書を用いた。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	ピラノア®錠 20 mg	アレグラ®錠 30 mg, アレグラ®錠 60 mg, アレグラ OD 錠®60 mg																																
一般的名称	ピラスチン	フェキソフェナジン塩酸塩																																
会社名	大鵬薬品工業株式会社	サノフィ株式会社																																
承認年月日	—	2000 年 9 月 22 日 (アレグラ錠 60 mg) 2006 年 10 月 20 日 (アレグラ錠 30 mg) 2010 年 12 月 14 日 (アレグラ OD 錠 60 mg)																																
再評価年月日	—	—																																
再審査年月日	—	2011 年 9 月 29 日 (アレグラ錠 30 mg, アレグラ錠 60 mg)																																
規制区分	未定	—																																
化学構造式			 及び鏡像異性体																															
剤形・含量	<table><tr><td>販売名</td><td>ピラノア錠 20 mg</td></tr><tr><td>成分・含量</td><td>1 錠中 ピラスチン 20 mg</td></tr><tr><td>添加物</td><td>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, ステアリン酸マグネシウム</td></tr><tr><td>性状</td><td>白色の円形素錠である。</td></tr></table>		販売名	ピラノア錠 20 mg	成分・含量	1 錠中 ピラスチン 20 mg	添加物	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, ステアリン酸マグネシウム	性状	白色の円形素錠である。	<table><tr><td>販売名</td><td>アレグラ錠 30 mg</td><td>アレグラ錠 60 mg</td><td>アレグラ OD 錠 60 mg</td></tr><tr><td>有効成分 (1 錠中)</td><td>日局フェキソフェナジン塩酸塩 30 mg</td><td>日局フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg</td><td>日局フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg</td></tr><tr><td>添加物</td><td colspan="3">結晶セルロース, 部分アルファー化デンプン, クロスカルメロースナトリウム, ステアリン酸マグネシウム, 軽質無水ケイ酸, ヒプロメロース, ポビドン, 酸化チタン, マクロゴール 400, 三二酸化鉄, 黄色三二酸化鉄</td></tr><tr><td>色・剤形</td><td colspan="3">うすいだいだい色のフィルムコート錠</td></tr><tr><td></td><td colspan="3">白色の素錠 (口腔内崩壊錠)</td></tr></table>				販売名	アレグラ錠 30 mg	アレグラ錠 60 mg	アレグラ OD 錠 60 mg	有効成分 (1 錠中)	日局フェキソフェナジン塩酸塩 30 mg	日局フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg	日局フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg	添加物	結晶セルロース, 部分アルファー化デンプン, クロスカルメロースナトリウム, ステアリン酸マグネシウム, 軽質無水ケイ酸, ヒプロメロース, ポビドン, 酸化チタン, マクロゴール 400, 三二酸化鉄, 黄色三二酸化鉄			色・剤形	うすいだいだい色のフィルムコート錠				白色の素錠 (口腔内崩壊錠)		
	販売名	ピラノア錠 20 mg																																
	成分・含量	1 錠中 ピラスチン 20 mg																																
	添加物	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, ステアリン酸マグネシウム																																
	性状	白色の円形素錠である。																																
販売名	アレグラ錠 30 mg	アレグラ錠 60 mg	アレグラ OD 錠 60 mg																															
有効成分 (1 錠中)	日局フェキソフェナジン塩酸塩 30 mg	日局フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg	日局フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg																															
添加物	結晶セルロース, 部分アルファー化デンプン, クロスカルメロースナトリウム, ステアリン酸マグネシウム, 軽質無水ケイ酸, ヒプロメロース, ポビドン, 酸化チタン, マクロゴール 400, 三二酸化鉄, 黄色三二酸化鉄																																	
色・剤形	うすいだいだい色のフィルムコート錠																																	
	白色の素錠 (口腔内崩壊錠)																																	
効能・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		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, アトピー性皮膚炎) に伴うそう痒																															
効能・効果に関連する 使用上の注意	—		—																															
用法・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。		通常, 成人にはフェキソフェナジン塩酸塩として 1 回 60 mg を 1 日 2 回経口投与する。 通常, 7 歳以上 12 歳未満の小児にはフェキソフェナジン塩酸塩として 1 回 30 mg を 1 日 2 回, 12 歳以上の小児にはフェキソフェナジン塩酸塩として 1 回 60 mg を 1 日 2 回経口投与する。 なお, 症状により適宜増減する。																															
用法・用量に関連する 使用上の注意	—		OD 錠は口腔内で崩壊するが, 口腔の粘膜から吸収されることはないため, 唾液又は水で飲み込むこと。 「[9.適用上の注意]」の項参照」																															

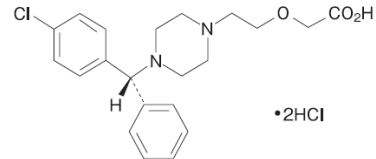
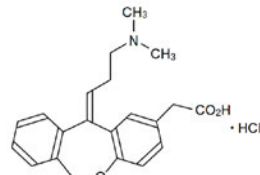
販売名	ビラノア®錠 20 mg		アレグラ®錠 30 mg, アレグラ®錠 60 mg, アレグラ OD 錠®60 mg																								
警告	—		—																								
禁忌（次の患者には投与しないこと）	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者		本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者																								
使用上の注意	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 中等度又は重度の腎機能障害患者〔本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある〕.		—																								
使用上の注意（続き）	2.重要な基本的注意 (1)本剤を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。 (2)本剤の使用により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.		1.重要な基本的注意 (1)本剤を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。 (2)本剤の使用により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.																								
使用上の注意（続き）	3.相互作用 併用注意(併用に注意すること)		2.相互作用 併用注意（併用に注意すること）																								
	<table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>エリスロマイシン、 ジルチアゼム</td><td>本剤の血漿中濃度を上昇させるとの報告がある</td><td>P 糖蛋白の阻害による本剤の吸収率の増加に起因すると推定される。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	エリスロマイシン、 ジルチアゼム	本剤の血漿中濃度を上昇させるとの報告がある	P 糖蛋白の阻害による本剤の吸収率の増加に起因すると推定される。		<table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>制酸剤（水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤）</td><td>本剤の作用を減弱させることがあるので、同時に服用させないなど慎重に投与すること。</td><td>水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムが本剤を一時的に吸着することにより吸収量が減少することによるものと推定される。</td></tr><tr><td>エリスロマイシン</td><td>本剤の血漿中濃度を上昇させるとの報告がある。</td><td>P 糖蛋白の阻害による本剤のクリアランスの低下及び吸収率の増加に起因するものと推定される。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	制酸剤（水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤）	本剤の作用を減弱させることがあるので、同時に服用させないなど慎重に投与すること。	水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムが本剤を一時的に吸着することにより吸収量が減少することによるものと推定される。	エリスロマイシン	本剤の血漿中濃度を上昇させるとの報告がある。	P 糖蛋白の阻害による本剤のクリアランスの低下及び吸収率の増加に起因するものと推定される。									
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																									
エリスロマイシン、 ジルチアゼム	本剤の血漿中濃度を上昇させるとの報告がある	P 糖蛋白の阻害による本剤の吸収率の増加に起因すると推定される。																									
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																									
制酸剤（水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤）	本剤の作用を減弱させることがあるので、同時に服用させないなど慎重に投与すること。	水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムが本剤を一時的に吸着することにより吸収量が減少することによるものと推定される。																									
エリスロマイシン	本剤の血漿中濃度を上昇させるとの報告がある。	P 糖蛋白の阻害による本剤のクリアランスの低下及び吸収率の増加に起因するものと推定される。																									
使用上の注意（続き）	4.副作用 国内臨床試験において、675 例中 16 例（2.4%）に副作用が報告された。主な副作用は、眠気 4 例（0.6%）、口渇及び頭痛が各 2 例（0.3%）であった（承認時）。 次の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、必要に応じて、休薬等の適切な処置を行うこと。		3.副作用 〈成人〉 国内・外の臨床試験において、総症例 6809 例(国内 1060 例,海外 5749 例)中,1093 例(16.1%)に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は頭痛 310 例（4.6%）、眠気 158 例（2.3%）、嘔気 83 例（1.2%）等であった。（効能・効果追加承認時） 使用成績調査及び特別調査において、総症例 3876 例中, 61 例（1.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は眠気 19 例（0.5%）、腹痛 8 例（0.2%）、めまい、倦怠感各 5 例（各 0.1%）等であった。（再審査終了時） 〈小児〉 国内臨床試験において、総症例 158 例中, 13 例（8.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は眠気 5 例（3.2%）、ALT（GPT）上昇 3 例（1.9%）、γ-GTP 上昇 2 例（1.3%）、喘息増悪 2 例（1.3%）等であった。（用法・用量追加承認時） 使用成績調査において、総症例 3313 例中, 23 例（0.69%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は眠気 6 例（0.18%）、腹痛 2 例（0.06%）、胃腸炎 2 例（0.06%）等であった。 4 週間を超える長期投与症例 174 例において副作用は認められなかった。製造販売後臨床試験において、総症例 304 例中, 10 例（3.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は AST（GOT）上昇 5 例（1.6%）、ALT（GPT）上昇 2 例（0.7%）等であった。（再審査終了時） なお、比較試験において副作用の発現率にはプラセボとの差はなかった。 「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、成人の効能・効果追加承認時までの国内外の臨床試験、小児の用法・用量追加承認時までの国内臨床試験及び製造販売後調査等（使用成績調査、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験）の結果を合わせて算出した。																								
	<table><tr><th>分類 \ 頻度</th><th>1%未満</th><th>頻度不明^{注1)}</th></tr><tr><td>精神神経系</td><td>眠気、頭痛</td><td>めまい、不眠、不安</td></tr><tr><td>消化器</td><td>口渇、下痢、腹痛</td><td>胃不快感、口内乾燥、消化不良、胃炎、悪心</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>右脚ブロック、洞性不整脈、心電図 QT 延長、心電図異常、頻脈、動悸</td></tr><tr><td>肝臓</td><td>AST(GOT)上昇、 γ-GTP 上昇</td><td>ALT（GPT）上昇</td></tr><tr><td>腎臓</td><td></td><td>血中クレアチニン上昇</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td>鼻乾燥</td><td>呼吸困難、鼻部不快感</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>そう痒症、耳鳴、発熱、体重増加、トリグリセリド上昇、無力症、口腔ヘルペス、食欲亢進、疲労</td></tr></table>	分類 \ 頻度	1%未満	頻度不明 ^{注1)}	精神神経系	眠気、頭痛	めまい、不眠、不安	消化器	口渇、下痢、腹痛	胃不快感、口内乾燥、消化不良、胃炎、悪心	循環器		右脚ブロック、洞性不整脈、心電図 QT 延長、心電図異常、頻脈、動悸	肝臓	AST(GOT)上昇、 γ-GTP 上昇	ALT（GPT）上昇	腎臓		血中クレアチニン上昇	呼吸器	鼻乾燥	呼吸困難、鼻部不快感	その他		そう痒症、耳鳴、発熱、体重増加、トリグリセリド上昇、無力症、口腔ヘルペス、食欲亢進、疲労		(1)重大な副作用 1)ショック、アナフィラキシー（頻度不明 [※] ） ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困
分類 \ 頻度	1%未満	頻度不明 ^{注1)}																									
精神神経系	眠気、頭痛	めまい、不眠、不安																									
消化器	口渇、下痢、腹痛	胃不快感、口内乾燥、消化不良、胃炎、悪心																									
循環器		右脚ブロック、洞性不整脈、心電図 QT 延長、心電図異常、頻脈、動悸																									
肝臓	AST(GOT)上昇、 γ-GTP 上昇	ALT（GPT）上昇																									
腎臓		血中クレアチニン上昇																									
呼吸器	鼻乾燥	呼吸困難、鼻部不快感																									
その他		そう痒症、耳鳴、発熱、体重増加、トリグリセリド上昇、無力症、口腔ヘルペス、食欲亢進、疲労																									

注 1)海外臨床試験のみで報告された副作用は頻度不明とした。

販売名	ピラノア®錠 20 mg	アレグラ®錠 30 mg, アレグラ®錠 60 mg, アレグラ OD 錠®60 mg																																		
		難, 血圧低下, 意識消失, 血管浮腫, 胸痛, 潮紅等の過敏症状があらわれた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと. 2)肝機能障害, 黄疸 (頻度不明^{注1)}) AST (GOT), ALT (GPT), γ-GTP, Al-P, LDH の上昇等の肝機能障害, 黄疸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, 投与を中止し, 適切な処置を行うこと. 3)無顆粒球症 (頻度不明^{注1)}), 白血球減少 (0.2%), 好中球減少 (0.1%未満) 無顆粒球症, 白血球減少, 好中球減少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し, 適切な処置を行うこと. 注) 自発報告において認められている副作用のため頻度不明. (2)その他の副作用 <table><tr><td></td><td>頻度不明^{注3)}</td><td>0.1～5%未満</td><td>0.1%未満</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>頭痛, 眠気, 疲労, 倦怠感, めまい, 不眠, 神経過敏</td><td>悪夢, 睡眠障害, しびれ感</td></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td>嘔気, 嘔吐, 口渇, 腹痛, 下痢, 消化不良</td><td>便秘</td></tr><tr><td>過敏症^{注1)}</td><td>血管浮腫</td><td>そう痒</td><td>蕁麻疹, 潮紅, 発疹</td></tr><tr><td>肝臓^{注2)}</td><td></td><td>AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇</td><td></td></tr><tr><td>腎臓・泌尿器</td><td>排尿困難</td><td></td><td>頻尿</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td>動悸, 血圧上昇</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td></td><td>呼吸困難, 味覚異常, 浮腫, 胸痛, 月経異常</td></tr></table> 注 1)このような症状があらわれた場合には, 投与を中止すること. 注 2)このような異常があらわれた場合には, 減量, 休薬等の適切な処置を行うこと. 注 3)自発報告において認められている副作用のため頻度不明.				頻度不明 ^{注3)}	0.1～5%未満	0.1%未満	精神神経系		頭痛, 眠気, 疲労, 倦怠感, めまい, 不眠, 神経過敏	悪夢, 睡眠障害, しびれ感	消化器		嘔気, 嘔吐, 口渇, 腹痛, 下痢, 消化不良	便秘	過敏症^{注1)}	血管浮腫	そう痒	蕁麻疹, 潮紅, 発疹	肝臓^{注2)}		AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇		腎臓・泌尿器	排尿困難		頻尿	循環器			動悸, 血圧上昇	その他			呼吸困難, 味覚異常, 浮腫, 胸痛, 月経異常
	頻度不明 ^{注3)}	0.1～5%未満	0.1%未満																																	
精神神経系		頭痛, 眠気, 疲労, 倦怠感, めまい, 不眠, 神経過敏	悪夢, 睡眠障害, しびれ感																																	
消化器		嘔気, 嘔吐, 口渇, 腹痛, 下痢, 消化不良	便秘																																	
過敏症^{注1)}	血管浮腫	そう痒	蕁麻疹, 潮紅, 発疹																																	
肝臓^{注2)}		AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇																																		
腎臓・泌尿器	排尿困難		頻尿																																	
循環器			動悸, 血圧上昇																																	
その他			呼吸困難, 味覚異常, 浮腫, 胸痛, 月経異常																																	
使用上の注意 (続き)	5.高齢者への投与 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ので, 異常が認められた場合には適切な処置を行うこと.	4.高齢者への投与 高齢者では腎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場合がありますので, 異常が認められた場合には適切な処置を行うこと.																																		
使用上の注意 (続き)	6.妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること. [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない.] (2)授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること. [動物実験 (ラット) で乳汁中へ移行することが報告されている.]	5.妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること. [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない.] (2)授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること. [動物実験 (ラット) で乳汁中へ移行することが報告されている.]																																		
使用上の注意 (続き)	7.小児等への投与 低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児に対する有効性及び安全性は確立していない. (国内での使用経験がない.)	6.小児等への投与 低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児に対する安全性は確立していない. [使用経験が少ない.]																																		
使用上の注意 (続き)	8.臨床検査結果に及ぼす影響 本剤は, アレルゲン皮内反応を抑制するため, アレルゲン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が望ましい.	7.臨床検査結果に及ぼす影響 本剤は, アレルゲン皮内反応を抑制するため, アレルゲン皮内反応検査を実施する 3～5 日前から本剤の投与を中止すること.																																		
使用上の注意 (続き)	9.過量投与 徴候, 症状: 海外において過量投与 (220 mg の単回投与又は 200 mg の 7 日間投与) により, めまい, 頭痛及び悪心が報告されている. 処 置: 本剤に対する解毒剤は知られていない. 過量投与が行われた場合には, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 対症療法等の適切な処置を行うこと.	8.過量投与 過量投与に関する報告は限られており, 外国での過量服用症例報告には用量が不明な症例が多いが, 最も高用量を服用した 2 例 (1800～3600mg) では, 症状はないかあるいはめまい, 眠気及び口渇が報告されている. 過量投与例においては, 吸収されずに残っている薬物を通常の方法で除去すること及び, その後の処置は対症的, 補助的療法を検討すること. なお, 本剤は血液透析によって除去																																		

販売名	ビラノア [®] 錠 20 mg	アレグラ [®] 錠 30 mg, アレグラ [®] 錠 60 mg, アレグラ OD 錠 [®] 60 mg
使用上の注意（続き）	10.適用上の注意 薬剤交付時: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報告されている.]	できない。 9.適用上の注意 (1)アレグラ錠 30 mg, 錠 60 mg 薬剤交付時: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報告されている.] (2)アレグラ OD 錠 60 mg 1)薬剤交付時：以下の点について，指導すること。 a.ブリスターシートから取り出して服用すること。[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報告されている.] b.ブリスターシートからの取り出しは，裏面のシートを完全に剥がした後，錠剤を取り出すこと。OD 錠は錠剤と比べて性質上柔らかく，割れることがあるので，裏面のシートを剥がさずに押し出さないこと。 c.欠けや割れが生じた場合は全量服用すること。 d.吸湿性を有するため，服用直前にブリスターシートから取り出すこと。 2)服用時： a.本剤は舌の上のにせ唾液を浸潤させ，崩壊後唾液のみで服用可能である。また，水で服用することもできる。 b.本剤は寝たまゝの状態では，水なしで服用しないこと。
使用上の注意（続き）	—	—
添付文書の作成年月日	—	2013 年 5 月改訂（第 16 版）
備考	本剤	対照薬

表 1.7-2 同種同効品一覧表

販売名	ザイザル®錠 5 mg	アレロック®錠 2.5, アレロック®錠 5, アレロック®OD 錠 2.5, アレロック®OD 錠 5					
一般的名称	レボセチリジン塩酸塩	オロパタジン塩酸塩					
会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社	協和発酵キリン株式会社					
承認年月日	2010 年 10 月 27 日	2000 年 12 月 22 日 (アレロック錠) 2010 年 5 月 10 日 (アレロック OD 錠)					
再評価年月日	－	－					
再審査年月日	再審査期間中 (2010 年 10 月 27 日～2018 年 10 月 26 日)	2015 年 9 月 17 日 (アレロック錠)					
規制区分	処方箋医薬品 (注意－医師等の処方せんにより使用すること)	－					
化学構造式							
剤形・含量							
	販売名	ザイザル錠 5mg	販売名	アレロック錠 2.5	アレロック錠 5	アレロック OD 錠 2.5	アレロック OD 錠 5
	有効成分 (1 錠中)	レボセチリジン塩酸塩 5 mg	有効成分 (1 錠中)	日局オロパタジン塩酸塩 2.5 mg	日局オロパタジン塩酸塩 5 mg	日局オロパタジン塩酸塩 2.5 mg	日局オロパタジン塩酸塩 5mg
	添加物	結晶セルロース, 軽質無水ケイ酸, 乳糖水和物, ステアリン酸マグネシウム, ヒプロメロース, 酸化チタン, マクロゴール 400	添加物	エチルセルロース, 黄色三二酸化鉄, 日局カルナウバロウ, グリセリン脂肪酸エステル, 日局クロスカルメロースナトリウム, 日局軽質無水ケイ酸, 日局結晶セルロース, 日局酸化チタン, 三二酸化鉄, 日局ステアリン酸マグネシウム, 日局乳糖水和物, 日局ヒプロメロース (置換度タイプ: 2910), ポリビニルアルコール (部分けん化物)	黄色三二酸化鉄, 日局カルナウバロウ, 日局クロスカルメロースナトリウム, 日局結晶セルロース, 日局酸化チタン, 三二酸化鉄, 日局ステアリン酸マグネシウム, 日局乳糖水和物, 日局ヒプロメロース (置換度タイプ: 2910), ポリビニルアルコール (部分けん化物), 日局マクロゴール 6000	アスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物), 黄色三二酸化鉄, クエン酸トリエチル, クロスボビドン, 日局軽質無水ケイ酸, 香料, 日局ステアリン酸マグネシウム, 日局タルク, 日局低置換度ヒドロキシプロピルセルロース, 日局 D-マンニトール, その他 1 成分	
色・剤形	白色の両面に割線のある楕円形のフィルムコーティング錠		色・剤形		淡黄赤色, フィルムコーティング錠		ごくうすい黄色, 素錠
効能・効果	〔成人〕 アレルギー性鼻炎 蕁麻疹, 湿疹・皮膚炎, 痒疹, 皮膚そう痒症 〔小児〕 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		成人: アレルギー性鼻炎, 蕁麻疹, 皮膚疾患に伴う痒疹 (湿疹・皮膚炎, 痒疹, 皮膚痒疹症, 尋常性乾癬, 多形滲出性紅斑) 小児: アレルギー性鼻炎, 蕁麻疹, 皮膚疾患 (湿疹・皮膚炎, 皮膚痒疹症) に伴う痒疹				
効能・効果に関連する	－		－				

販売名	ザイザル®錠 5 mg	アレロック®錠 2.5, アレロック®錠 5, アレロック®OD 錠 2.5, アレロック®OD 錠 5															
使用上の注意																	
用法・用量	〔成人〕 通常、成人にはレボセチリジン塩酸塩として1回 5 mg を1日1回、就寝前に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は1日 10 mg とする。 〔小児〕 通常、7歳以上 15歳未満の小児にはレボセチリジン塩酸塩として1回 2.5 mg を1日2回、朝食後及び就寝前に経口投与する。	成人：通常、成人には1回オロパタジン塩酸塩として 5 mg を朝及び就寝前の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。 小児：通常、7歳以上の小児には1回オロパタジン塩酸塩として 5 mg を朝及び就寝前の1日2回経口投与する。															
用法・用量に関連する 使用上の注意	腎障害患者では、血中濃度半減期の延長が認められ、血中濃度が增大するため、クレアチニンクリアランスに応じて、下表のとおり投与量の調節が必要である。なお、クレアチニンクリアランスが 10 mL/min 未満の患者への投与は禁忌である。 成人患者の腎機能に対応する用法・用量の目安（外国人データ） <table><tr><td></td><td colspan="4">クレアチニンクリアランス（mL/min）</td></tr><tr><td></td><td>≥80</td><td>50～79</td><td>30～49</td><td>10～29</td></tr><tr><td>推奨用量</td><td>5 mgを1日に1回</td><td>2.5 mgを1日に1回</td><td>2.5 mgを2日に1回</td><td>2.5 mgを週に2回 (3～4日に1回)</td></tr></table> 腎障害を有する小児患者では、各患者の腎クリアランスと体重を考慮して、個別に用量を調整すること。		クレアチニンクリアランス（mL/min）					≥80	50～79	30～49	10～29	推奨用量	5 mgを1日に1回	2.5 mgを1日に1回	2.5 mgを2日に1回	2.5 mgを週に2回 (3～4日に1回)	本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜からは吸収されないため、唾液又は水で飲み込むこと。〔「適用上の注意」の項参照〕 【OD 錠のみ記載】
	クレアチニンクリアランス（mL/min）																
	≥80	50～79	30～49	10～29													
推奨用量	5 mgを1日に1回	2.5 mgを1日に1回	2.5 mgを2日に1回	2.5 mgを週に2回 (3～4日に1回)													
警告	－	－															
禁忌（次の患者には投 与しないこと）	(1)本剤の成分又はピペラジン誘導体（セチリジン、ヒドロキシジンを含む）に対し過敏症の既往歴のある患者 (2)重度の腎障害（クレアチニンクリアランス 10 mL/min 未満）のある患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者															
使用上の注意	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)腎障害のある患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）〕 (2)肝障害のある患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕 (3)高齢者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。（「高齢者への投与」の項参照）〕 (4)てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣を発現するおそれがある。〕	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1)腎機能低下患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕 2)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 3)肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある。〕															
使用上の注意（続き）	2.重要な基本的注意 (1)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は従事させないよう十分注意すること。 (2)本剤を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。 (3)本剤の使用により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。	2.重要な基本的注意 1)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は従事させないよう十分注意すること。 2)長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイド減量を図る場合には十分な管理下で徐々に行うこと。 3)本剤を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。 4)本剤の使用により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。															

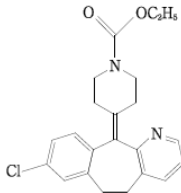
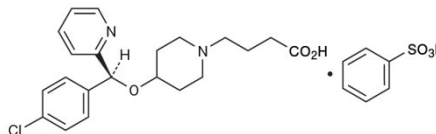
販売名	ザイザル®錠 5 mg		アレロック®錠 2.5, アレロック®錠 5, アレロック®OD 錠 2.5, アレロック®OD 錠 5																												
使用上の注意（続き）	3.相互作用 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>テオフィリン</td><td>セチリジン^{注1}塩酸塩との併用により、テオフィリンの薬物動態に変化はないが、セチリジン^{注1}塩酸塩の曝露量の増加が報告されている。</td><td>機序は明らかではないが、セチリジン^{注1}塩酸塩のクリアランスが 16%減少する。</td></tr><tr><td>リトナビル</td><td>セチリジン^{注1}塩酸塩との併用により、セチリジン^{注1}塩酸塩の曝露量の増加（40%）及びリトナビルの曝露量のわずかな変化（-11%）が報告されている。</td><td>リトナビルによりセチリジン^{注1}塩酸塩の腎排泄が阻害される可能性が考えられる。</td></tr><tr><td>中枢神経抑制剤 アルコール</td><td>中枢神経系に影響を与える可能性があるため、中枢神経抑制剤あるいはアルコールと併用する際は注意すること。</td><td>中枢神経抑制作用が増強される可能性がある。</td></tr><tr><td>ビルシカイニド 塩酸塩水和物</td><td>セチリジン^{注1}塩酸塩との併用により、両剤の血中濃度が上昇し、ビルシカイニド塩酸塩水和物の副作用が発現したとの報告がある。</td><td>機序は明らかではない。</td></tr></table> 注 1）ラセミ体であるセチリジンの R-エナンチオマーがレボセチリジンである。		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	テオフィリン	セチリジン ^{注1} 塩酸塩との併用により、テオフィリンの薬物動態に変化はないが、セチリジン ^{注1} 塩酸塩の曝露量の増加が報告されている。	機序は明らかではないが、セチリジン ^{注1} 塩酸塩のクリアランスが 16%減少する。	リトナビル	セチリジン ^{注1} 塩酸塩との併用により、セチリジン ^{注1} 塩酸塩の曝露量の増加（40%）及びリトナビルの曝露量のわずかな変化（-11%）が報告されている。	リトナビルによりセチリジン ^{注1} 塩酸塩の腎排泄が阻害される可能性が考えられる。	中枢神経抑制剤 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、中枢神経抑制剤あるいは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。	ビルシカイニド 塩酸塩水和物	セチリジン ^{注1} 塩酸塩との併用により、両剤の血中濃度が上昇し、ビルシカイニド塩酸塩水和物の副作用が発現したとの報告がある。	機序は明らかではない。	－													
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																													
テオフィリン	セチリジン ^{注1} 塩酸塩との併用により、テオフィリンの薬物動態に変化はないが、セチリジン ^{注1} 塩酸塩の曝露量の増加が報告されている。	機序は明らかではないが、セチリジン ^{注1} 塩酸塩のクリアランスが 16%減少する。																													
リトナビル	セチリジン ^{注1} 塩酸塩との併用により、セチリジン ^{注1} 塩酸塩の曝露量の増加（40%）及びリトナビルの曝露量のわずかな変化（-11%）が報告されている。	リトナビルによりセチリジン ^{注1} 塩酸塩の腎排泄が阻害される可能性が考えられる。																													
中枢神経抑制剤 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、中枢神経抑制剤あるいは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。																													
ビルシカイニド 塩酸塩水和物	セチリジン ^{注1} 塩酸塩との併用により、両剤の血中濃度が上昇し、ビルシカイニド塩酸塩水和物の副作用が発現したとの報告がある。	機序は明らかではない。																													
使用上の注意（続き）	4.副作用 レボセチリジンは、ラセミ体であるセチリジンの R-エナンチオマーである。国内において、レボセチリジン塩酸塩の有効性、安全性を検証する臨床試験は行われていない。 ＜レボセチリジン塩酸塩の海外における試験＞ 〔成人〕 アレルギー性鼻炎及び慢性蕁麻疹を対象とした 9 つの海外臨床試験において、レボセチリジン塩酸塩 5 mg を投与した総調査症例 1292 例中 207 例（16.0%）に副作用が報告された。その主なものは、傾眠 67 例（5.2%）、頭痛 42 例（3.3%）、疲労 39 例（3.0%）であった。（承認時） ＜セチリジン塩酸塩の国内における試験及び調査＞ 〔成人〕 セチリジン塩酸塩の承認時までの成人を対象とした調査 1396 例中 189 例（13.5%）に副作用又は臨床検査値の異常変動が認められた。副作用は 1396 例中 140 例（10.0%）にみられ、主なものは眠気 84 例（6.0%）、倦怠感 12 例（0.9%）、口渇 9 例（0.6%）、嘔気 7 例（0.5%）であった。また、主な臨床検査値の異常変動は AST（GOT）上昇 1.4%（17/1182 例）、ALT（GPT）上昇 1.5%（18/1181 例）、好酸球増多 0.8%（9/1114 例）、総ビリルビン上昇 0.5%（6/1133 例）であった。 成人を対象とした市販後の使用成績調査 5759 例（小児 163 例を含む）中 207 例（3.6%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は眠気 149 件（2.6%）、倦怠感 9 件（0.2%）、口渇 9 件（0.2%）、浮動性めまい 8 件（0.1%）、頭痛 6 件（0.1%）等であった。（セチリジン塩酸塩の再審査終了時） 〔小児〕 セチリジン塩酸塩ドライシロップの承認時までの小児を対象とした臨床試験 602 例中 25 例（4.2%）に臨床検査値異常変動を含む副作用が認められた。主なものは ALT（GPT）上昇 8 例（1.3%）、眠気 6 例（1.0%）であった。 (1)重大な副作用 1)ショック、アナフィラキシー様症状 （頻度不明 ^{注2)} ）：ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、血圧低下、蕁麻疹、発赤等）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し、適切な処置を行うこと。		3.副作用 〈成人〉 アレロック錠（普通錠）の承認時及び使用成績調査・特別調査（長期使用調査）において 9620 例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は 1056 例（発現率 11.0%）で、1402 件であった。主な副作用は眠気 674 件（7.0%）、ALT（GPT）上昇 68 件（0.7%）、倦怠感 53 件（0.6%）、AST（GOT）上昇 46 件（0.5%）、口渇 36 件（0.4%）等であった。（再審査終了時） 〈小児〉 アレロック錠（普通錠）の国内臨床試験及び特定使用成績調査（普通錠及び OD 錠）において 3451 例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は 193 例（発現率 5.6%）で、211 件であった。主な副作用は眠気 142 件（4.1%）、ALT（GPT）上昇 18 件（0.5%）、AST（GOT）上昇 8 件（0.2%）、白血球増多 7 件（0.2%）、嘔気 4 件（0.1%）等であった。（再審査終了時） 1)重大な副作用 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（頻度不明） ：劇症肝炎、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、LDH、Al-P の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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し、適切な処置を行うこと。 2)その他の副作用 下記のような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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。 <table><tr><th></th><th>5%以上</th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>過敏症^(注1)</td><td></td><td>紅斑等の発疹、浮腫（顔面・四肢等）</td><td>痒疹、呼吸困難</td><td></td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>眠気</td><td>倦怠感、口渇、頭痛・頭重感、めまい</td><td>集中力低下、しびれ感</td><td>不随意運動（顔面・四肢等）</td></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td>腹部不快感、腹痛、嘔気、下痢</td><td>便秘、口内炎・口角炎・舌痛、胸やけ、食欲亢進</td><td>嘔吐</td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>肝機能異常〔AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、LDH、Al-P、総ビリルビン上昇〕</td><td></td><td></td></tr></table>					5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明	過敏症 ^(注1)		紅斑等の発疹、浮腫（顔面・四肢等）	痒疹、呼吸困難		精神神経系	眠気	倦怠感、口渇、頭痛・頭重感、めまい	集中力低下、しびれ感	不随意運動（顔面・四肢等）	消化器		腹部不快感、腹痛、嘔気、下痢	便秘、口内炎・口角炎・舌痛、胸やけ、食欲亢進	嘔吐	肝臓		肝機能異常〔AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、LDH、Al-P、総ビリルビン上昇〕		
	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明																											
過敏症 ^(注1)		紅斑等の発疹、浮腫（顔面・四肢等）	痒疹、呼吸困難																												
精神神経系	眠気	倦怠感、口渇、頭痛・頭重感、めまい	集中力低下、しびれ感	不随意運動（顔面・四肢等）																											
消化器		腹部不快感、腹痛、嘔気、下痢	便秘、口内炎・口角炎・舌痛、胸やけ、食欲亢進	嘔吐																											
肝臓		肝機能異常〔AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、LDH、Al-P、総ビリルビン上昇〕																													

販売名	ザイザル®錠 5 mg			アレロック®錠 2.5, アレロック®錠 5, アレロック®OD 錠 2.5, アレロック®OD 錠 5																																												
使用上の注意（続き）	2)痙攣（頻度不明^{注2)}）：異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3)肝機能障害（0.6%）、黄疸（頻度不明^{注2)}）：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、LDH、Al-Pの上昇等の肝機能障害（初期症状：全身倦怠感、食欲不振、発熱、嘔気等）、黄疸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し、適切な処置を行うこと。 4)血小板減少（頻度不明^{注2)}）：血小板減少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し、適切な処置を行うこと。 注 2) 海外でのレボセチリジン塩酸塩の自発報告のみで認められている副作用については頻度不明とした。 (2)その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。なお、副作用発現頻度についてはセチリジン塩酸塩の発現状況に基づき記載した。 <table><tr><td></td><td>0.1～5%未満</td><td>0.1%未満</td><td>頻度不明</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>眠気、倦怠感</td><td>頭痛、頭重感、ふらふら感、しびれ感、めまい、浮遊感</td><td>不眠、振戦、抑うつ、激越、攻撃性、傾眠、疲労、無力症、睡眠障害、錯感覚、幻覚、自殺念慮、失神、健忘^{注3)}、不随意運動^{注3)}、意識消失^{注3)}</td></tr><tr><td>消化器</td><td>口渇、嘔気、食欲不振</td><td>胃不快感、下痢、消化不良、腹痛、腹部不快感、胃痛、口唇炎、便秘、口唇乾燥感、嘔吐、味覚異常、口内炎</td><td>腹部膨満感、食欲亢進</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>動悸、血圧上昇、不整脈（房室ブロック^{注3)}、期外収縮、頻脈、発作性上室性頻拍^{注3)}、心房細動</td><td></td></tr><tr><td>血液</td><td>好酸球增多^{注3)}</td><td>好中球減少、リンパ球增多^{注3)}、白血球增多、白血球減少、単球增多^{注3)}、血小板増加^{注3)}、血小板減少^{注3)}</td><td></td></tr><tr><td>過敏症</td><td></td><td>発疹、蕁麻疹、浮腫、かぶれ、そう痒感、血管浮腫</td><td>多形紅斑、薬疹</td></tr><tr><td>眼</td><td></td><td>結膜充血、霧視</td><td>視覚障害、眼球回転発作^{注3)}</td></tr><tr><td>肝臓</td><td>ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇、総ビリルビン上昇</td><td>Al-P上昇</td><td></td></tr><tr><td>腎臓・泌尿器</td><td></td><td>尿蛋白^{注3)}、BUN上昇、尿糖^{注3)}、ウロビリノーゲンの異常^{注3)}、頻尿、血尿^{注3)}</td><td>排尿困難、尿閉、遺尿^{注3)}</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>耳鳴、月経異常、胸痛、ほてり、息苦しさ</td><td>関節痛、手足のこわばり、嗅覚異常、鼻出血、脱毛、咳嗽、体重増加、筋肉痛、呼吸困難</td></tr></table> 注 3) セチリジン塩酸塩でのみ認められている副作用。				0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明	精神神経系	眠気、倦怠感	頭痛、頭重感、ふらふら感、しびれ感、めまい、浮遊感	不眠、振戦、抑うつ、激越、攻撃性、傾眠、疲労、無力症、睡眠障害、錯感覚、幻覚、自殺念慮、失神、健忘 ^{注3)} 、不随意運動 ^{注3)} 、意識消失 ^{注3)}	消化器	口渇、嘔気、食欲不振	胃不快感、下痢、消化不良、腹痛、腹部不快感、胃痛、口唇炎、便秘、口唇乾燥感、嘔吐、味覚異常、口内炎	腹部膨満感、食欲亢進	循環器		動悸、血圧上昇、不整脈（房室ブロック ^{注3)} 、期外収縮、頻脈、発作性上室性頻拍 ^{注3)} 、心房細動		血液	好酸球增多 ^{注3)}	好中球減少、リンパ球增多 ^{注3)} 、白血球增多、白血球減少、単球增多 ^{注3)} 、血小板増加 ^{注3)} 、血小板減少 ^{注3)}		過敏症		発疹、蕁麻疹、浮腫、かぶれ、そう痒感、血管浮腫	多形紅斑、薬疹	眼		結膜充血、霧視	視覚障害、眼球回転発作 ^{注3)}	肝臓	ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇、総ビリルビン上昇	Al-P上昇		腎臓・泌尿器		尿蛋白 ^{注3)} 、BUN上昇、尿糖 ^{注3)} 、ウロビリノーゲンの異常 ^{注3)} 、頻尿、血尿 ^{注3)}	排尿困難、尿閉、遺尿 ^{注3)}	その他		耳鳴、月経異常、胸痛、ほてり、息苦しさ	関節痛、手足のこわばり、嗅覚異常、鼻出血、脱毛、咳嗽、体重増加、筋肉痛、呼吸困難	血液		白血球增多、好酸球增多、リンパ球減少	白血球減少、血小板減少	
					0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明																																									
				精神神経系	眠気、倦怠感	頭痛、頭重感、ふらふら感、しびれ感、めまい、浮遊感	不眠、振戦、抑うつ、激越、攻撃性、傾眠、疲労、無力症、睡眠障害、錯感覚、幻覚、自殺念慮、失神、健忘 ^{注3)} 、不随意運動 ^{注3)} 、意識消失 ^{注3)}																																									
				消化器	口渇、嘔気、食欲不振	胃不快感、下痢、消化不良、腹痛、腹部不快感、胃痛、口唇炎、便秘、口唇乾燥感、嘔吐、味覚異常、口内炎	腹部膨満感、食欲亢進																																									
				循環器		動悸、血圧上昇、不整脈（房室ブロック ^{注3)} 、期外収縮、頻脈、発作性上室性頻拍 ^{注3)} 、心房細動																																										
				血液	好酸球增多 ^{注3)}	好中球減少、リンパ球增多 ^{注3)} 、白血球增多、白血球減少、単球增多 ^{注3)} 、血小板増加 ^{注3)} 、血小板減少 ^{注3)}																																										
				過敏症		発疹、蕁麻疹、浮腫、かぶれ、そう痒感、血管浮腫	多形紅斑、薬疹																																									
				眼		結膜充血、霧視	視覚障害、眼球回転発作 ^{注3)}																																									
				肝臓	ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇、総ビリルビン上昇	Al-P上昇																																										
				腎臓・泌尿器		尿蛋白 ^{注3)} 、BUN上昇、尿糖 ^{注3)} 、ウロビリノーゲンの異常 ^{注3)} 、頻尿、血尿 ^{注3)}	排尿困難、尿閉、遺尿 ^{注3)}																																									
その他		耳鳴、月経異常、胸痛、ほてり、息苦しさ	関節痛、手足のこわばり、嗅覚異常、鼻出血、脱毛、咳嗽、体重増加、筋肉痛、呼吸困難																																													
腎臓・泌尿器		尿潜血	BUN上昇、尿蛋白陽性、血中クレアチニン上昇、頻尿、排尿困難																																													
循環器			動悸、血圧上昇																																													
その他		血清コレステロール上昇	尿糖陽性、胸部不快感、味覚異常、体重増加、ほてり	月経異常、筋肉痛、関節痛																																												
注) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。																																																
5.高齢者への投与 本剤は、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多く、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、低用量（例えば 2.5 mg）から投与を開始する																																																
4.高齢者への投与 高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすいので、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。																																																

1.7 同種同効品一覧表

販売名	ザイザル [®] 錠 5 mg	アレロック [®] 錠 2.5, アレロック [®] 錠 5, アレロック [®] OD 錠 2.5, アレロック [®] OD 錠 5
	など慎重に投与すること。異常が認められた場合は減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。	
使用上の注意（続き）	6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験（ラット）で胎盤を通過することが報告されている。〕 (2)授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔セチリジン ^{注1} 塩酸塩において、ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。〕 注 1) ラセミ体であるセチリジンの R-エナンチオマーがレボセチリジンである。	5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 2)授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行及び出生児の体重増加抑制が報告されている。〕
使用上の注意（続き）	7.小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児又は 7 歳未満の小児に対する安全性は確立していない（国内における使用経験はない）。	6.小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
使用上の注意（続き）	8.臨床検査結果に及ぼす影響 本剤は、アレルゲン皮内反応を抑制するため、アレルゲン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が望ましい。	7.臨床検査結果に及ぼす影響 本剤の投与は、アレルゲン皮内反応を抑制し、アレルゲンの確認に支障を来すので、アレルゲン皮内反応検査を実施する前は本剤を投与しないこと。
使用上の注意（続き）	9.過量投与 徴候、症状： 本剤の過量投与により傾眠傾向があらわれることがある。 処置： 必要に応じ対症療法を行うこと。本剤の特異的な解毒剤はなく、また本剤は透析で除去されない。	—
使用上の注意（続き）	10.適用上の注意 薬剤交付時： 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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕	8.適用上の注意 1)薬剤交付時 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報告されている。〕 2)薬剤分割時 分割したときは遮光下に保存すること。 【2）は錠のみ記載】 3)服用時 本剤は舌の上のにせ、唾液を浸潤させて、唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。 【3）は OD 錠のみ記載】
使用上の注意（続き）	—	9.その他の注意 因果関係は明らかではないが、本剤投与中に心筋梗塞の発症がみられた症例が報告されている。
添付文書の作成年月日	2015 年 2 月改訂（第 5 版）	アレロック 錠：2015 年 11 月改訂（第 18 版） アレロック OD 錠：2015 年 11 月改訂（第 7 版）
備考	—	—

表 1.7-3 同種同効品一覧表

販売名	クラリチン®錠 10 mg, クラリチン®レディタブ®錠 10 mg		タリオン®錠 5 mg, タリオン®錠 10 mg, タリオン®OD 錠 5 mg, タリオン®OD 錠 10 mg									
一般的名称	ロラタジン		ベポタスチンベシル酸塩									
会社名	MSD 株式会社		田辺三菱製薬株式会社									
承認年月日	2002 年 7 月 5 日 (クラリチン錠 10 mg) 2004 年 2 月 27 日 (クラリチンレディタブ錠 10 mg)		2008 年 3 月 28 日 (タリオン錠) (旧販売名 2000 年 7 月 3 日) 2007 年 3 月 14 日 (タリオン OD 錠)									
再評価年月日	－		－									
再審査年月日	2015 年 9 月 17 日		2010 年 6 月 29 日 (タリオン錠)									
規制区分	－		処方箋医薬品									
化学構造式												
剤形・含量	販売名		クラリチン錠 10 mg	クラリチンレディタブ錠 10 mg		販売名			タリオン錠 5 mg	タリオン錠 10 mg	タリオン OD 錠 5 mg	タリオン OD 錠 10 mg
	有効成分 (1 錠中)		ロラタジン 10 mg		有効成分 (1 錠中)			日局ベポタスチンベシル酸塩 5 mg	日局ベポタスチンベシル酸塩 10 mg	日局ベポタスチンベシル酸塩 5 mg	日局ベポタスチンベシル酸塩 10 mg	
	添加物		乳糖水和物, トウモロコシデンプン, ステアリン酸マグネシウム		無水クエン酸, ゼラチン, D-マンニトール, 香料	添加物			ステアリン酸マグネシウム, セルロース, タルク, ヒプロメロース, マクロゴール 6000, D-マンニトール		D-マンニトール, ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル, クロスカルメロースナトリウム, 二酸化ケイ素, アスパルテーム, フマル酸ステアリルナトリウム, l-メントール, ハッカ油	
	色・剤形		割線の入った白色の円形の素錠		白色の素錠 (口腔内速溶錠)	色・剤形			白色のフィルムコーティング錠	割線の入った白色のフィルムコーティング錠	白色の素錠 (口腔内崩壊錠)	
効能・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		<成人> アレルギー性鼻炎, 蕁麻疹, 皮膚疾患に伴う痒痒 (湿疹・皮膚炎, 痒疹, 皮膚痒痒症) <小児> アレルギー性鼻炎, 蕁麻疹, 皮膚疾患 (湿疹・皮膚炎, 皮膚痒痒症) に伴う痒痒									
効能・効果に関連する使用上の注意	－		－									
用法・用量	成人: 通常, ロラタジンとして 1 回 10 mg を 1 日 1 回, 食後に経口投与する. なお, 年齢・症状により適宜増減する. 小児: 通常, 7 歳以上の小児にはロラタジンとして 1 回 10 mg を 1 日 1 回, 食後に経口投与する.		<成人> 通常, 成人にはベポタスチンベシル酸塩として 1 回 10 mg 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. <小児> 通常, 7 歳以上の小児にはベポタスチンベシル酸塩として 1 回 10 mg を 1 日 2 回経口投与する.									
用法・用量に関連する使用上の注意	レディタブ錠 10 mg は口腔内で速やかに崩壊することから唾液のみ (水なし) でも服用可能であるが, 口腔粘膜から吸収されることはないため, 水なしで服用した場合は唾液で飲み込むこと.		本剤は口腔内で速やかに崩壊することから唾液のみ (水なし) でも服用可能であるが, 口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため, 崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと.									

販売名	クラリチン [®] 錠 10 mg, クラリチン [®] レディタブ [®] 錠 10 mg	タリオン [®] 錠 5 mg, タリオン [®] 錠 10 mg, タリオン [®] OD 錠 5 mg, タリオン [®] OD 錠 10 mg						
		【OD 錠のみ記載】						
警告	—	—						
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既往歴のある患者	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者						
使用上の注意	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)肝障害のある患者〔ロラタジンの血漿中濃度が上昇するおそれがある.〕 (2)腎障害のある患者〔ロラタジン及び活性代謝物 descarboethoxyloratadine (DCL) の血漿中濃度が上昇するおそれがある.〕 (3)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 腎機能障害のある患者〔本剤の血中濃度を上昇させることがある. また, 高い血中濃度が持続するおそれがあるので, 低用量（例えば 1 回量 5 mg）から投与するなど慎重に投与し, 異常が認められた場合は減量, 休薬するなど適切な処置を行う.〕						
使用上の注意（続き）	2.重要な基本的注意 (1)本剤を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. (2)本剤の使用により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.	2.重要な基本的注意 1)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を操作する際には注意させること. 2)長期ステロイド療法を受けている患者で, 本剤投与によりステロイドの減量を図る場合には十分な管理下で徐々に行うこと. 3)本剤を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. 4)本剤の使用により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.						
使用上の注意（続き）	3.相互作用 ロラタジンから活性代謝物（DCL）への代謝には CYP3A4 及び CYP2D6 の関与が確認されている. 併用注意（併用に注意すること） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>エリスロマイシン, シメチジン</td><td>ロラタジン及び活性代謝物（DCL）の血漿中濃度の上昇が認められるので, 患者の状態を十分に観察するなど注意すること.</td><td>薬物代謝酵素（CYP3A4, CYP2D6）阻害作用を有する医薬品との併用により, ロラタジンから活性代謝物（DCL）への代謝が阻害され, ロラタジンの血漿中濃度が上昇する.〔活性代謝物（DCL）の血漿中濃度が上昇する機序は不明〕</td></tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	エリスロマイシン, シメチジン	ロラタジン及び活性代謝物（DCL）の血漿中濃度の上昇が認められるので, 患者の状態を十分に観察するなど注意すること.	薬物代謝酵素（CYP3A4, CYP2D6）阻害作用を有する医薬品との併用により, ロラタジンから活性代謝物（DCL）への代謝が阻害され, ロラタジンの血漿中濃度が上昇する.〔活性代謝物（DCL）の血漿中濃度が上昇する機序は不明〕	—
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子						
エリスロマイシン, シメチジン	ロラタジン及び活性代謝物（DCL）の血漿中濃度の上昇が認められるので, 患者の状態を十分に観察するなど注意すること.	薬物代謝酵素（CYP3A4, CYP2D6）阻害作用を有する医薬品との併用により, ロラタジンから活性代謝物（DCL）への代謝が阻害され, ロラタジンの血漿中濃度が上昇する.〔活性代謝物（DCL）の血漿中濃度が上昇する機序は不明〕						
使用上の注意（続き）	4.副作用 〈成人〉 承認時までの臨床試験で, 副作用は 1653 例中 173 例（10.5%）に認められた. 主なものは, 眠気 105 件（6.4%）, 倦怠感 23 件（1.4%）, 腹痛 15 件（0.9%）, 口渇 15 件（0.9%）, 嘔気・嘔吐 9 件（0.5%）であった. また, 臨床検査値の異常変動は 1482 例中 72 例（4.9%）に認められた. 主なものは, ALT（GPT）上昇 13 件（0.9%）, AST（GOT）上昇 10 件（0.7%）であった. 製造販売後調査（使用成績調査及び特別調査）では 7049 例中 110 例（1.6%）に副作用が認められた. 主なものは, 眠気 52 件（0.7%）, 腹痛 7 件（0.1%）, 口渇 6 件（0.1%）, 便秘 5 件（0.1%）であった.〔再審査終了時〕 製造販売後臨床試験では 104 例中 5 例（4.8%）に副作用が認められた. 主なものは, 眠気 2 件（1.9%）であった.〔再審査終了時〕 〈小児〉 用法・用量の追加承認時までの小児臨床試験で, 副作用は 197 例中 10 例（5.1%）に認められた. 主なものは, 眠気 7 件（3.6%）, 腹痛 2 件（1.0%）であった. また, 臨床検査値の異常変動は 197 例中 6 例（3.0%）に認められた. 主なものは, ALT（GPT）上昇 2 件（1.0%）, AST（GOT）上昇 2 件（1.0%）であった. 特定使用成績調査では 774 例中 6 例（0.8%）に副作用が認められた. 主なものは, 発疹 2	3.副作用 〈成人〉 臨床試験（治験〔普通錠〕）：総症例 1446 例中, 副作用が報告されたのは 137 例（9.5%）であり, その主なものは, 眠気 83 件（5.7%）, 口渇 16 件（1.1%）, 悪心 12 件（0.8%）, 胃痛 7 件（0.5%）, 下痢 7 件（0.5%）, 胃部不快感 6 件（0.4%）, 倦怠感 4 件（0.3%）, 嘔吐 4 件（0.3%）等であった. また, 臨床検査値異常として本剤との因果関係が疑われたものは, 総症例 1225 例中 64 例（5.2%）で, 主なものは, ALT（GPT）上昇 1209 例中 25 件（2.1%）, 尿潜血 1020 例中 11 件（1.1%）, γ-GTP 上昇 1130 例中 10 件（0.9%）, AST（GOT）上昇 1210 例中 8 件（0.7%）等であった. 使用成績調査（普通錠）（承認時～再審査期間終了時）：総症例 4453 例中, 副作用が報告されたのは 89 例（2.0%）であり, その主なものは, 眠気 59 件（1.3%）等であった. 〈小児〉 小児特定使用成績調査〔普通錠〕：小児患者（5 歳以上～15 歳未満）1316 例中, 副作用が報告されたのは 14 例（1.1%）であり, その主なものは眠気 5 件（0.4%）, 口渇 2 件（0.2%）, 蕁麻疹 2 件（0.2%）等であった. 臨床試験（治験〔普通錠〕）：第 III 相試験における小児患者（7 歳以上 15 歳以下）615 例中, 副作用が報告されたのは 14 例（2.3%）であった. その主なものは, 眠気 5 件（0.8%）, 肝機能検査異常 2 件（0.3%）, AST（GOT）上昇 2 件（0.3%）等であった.						

販売名	クラリチン®錠 10 mg, クラリチン®レディタブ®錠 10 mg				タリオン®錠 5 mg, タリオン®錠 10 mg, タリオン®OD 錠 5 mg, タリオン®OD 錠 10 mg																																																																																							
	件（0.3%）であった。〔再審査終了時〕 製造販売後臨床試験では 157 例中 6 例（3.8%）に副作用が認められた。主なものは、白血球増多 2 件（1.3%）であった。〔再審査終了時〕 (1)重大な副作用 1)ショック、アナフィラキシー（頻度不明）：ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、チアノーゼ、呼吸困難、血圧低下、血管浮腫等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2)てんかん（頻度不明）：てんかんの既往のある患者で本剤投与後に発作があらわれたとの報告があるので使用に際しては十分な問診を行うこと。 3)痙攣（頻度不明）：痙攣があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4)肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、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し、適切な処置を行うこと。 (2)その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与中止等の適切な処置を行うこと。 <table><tr><td></td><td>1%以上</td><td>0.1～1%未満</td><td>0.1%未満</td><td>頻度不明</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>眠気</td><td>倦怠感、めまい、頭痛</td><td></td><td></td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td></td><td>咽頭痛、鼻の乾燥感</td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td>腹痛、口渇、嘔気・嘔吐</td><td>下痢、便秘、口唇乾燥、口内炎</td><td>胃炎</td></tr><tr><td>過敏症</td><td></td><td>発疹</td><td>蕁麻疹、紅斑、そう痒</td><td>発赤</td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td></td><td></td><td>脱毛</td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、ビリルビン値上昇、Al-P 上昇、γ-GTP上昇</td><td></td><td></td></tr><tr><td>腎臓</td><td></td><td>蛋白尿、BUN上昇</td><td></td><td>尿閉</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td>動悸、頻脈</td><td></td></tr><tr><td>血液</td><td></td><td>好酸球増多、白血球減少、好中球減少、単球増多、リンパ球減少、白血球増多、リンパ球増多、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、好塩基球増多、血小板減少、好中球増多</td><td></td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>尿糖</td><td>眼球乾燥、耳鳴、難聴、ほてり、浮腫（顔面・四肢）、味覚障害、月経不順、胸部不快感</td><td>不正子宮出血、胸痛</td></tr></table>					1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明	精神神経系	眠気	倦怠感、めまい、頭痛			呼吸器			咽頭痛、鼻の乾燥感		消化器		腹痛、口渇、嘔気・嘔吐	下痢、便秘、口唇乾燥、口内炎	胃炎	過敏症		発疹	蕁麻疹、紅斑、そう痒	発赤	皮膚				脱毛	肝臓		AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、ビリルビン値上昇、Al-P 上昇、γ-GTP上昇			腎臓		蛋白尿、BUN上昇		尿閉	循環器			動悸、頻脈		血液		好酸球増多、白血球減少、好中球減少、単球増多、リンパ球減少、白血球増多、リンパ球増多、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、好塩基球増多、血小板減少、好中球増多			その他		尿糖	眼球乾燥、耳鳴、難聴、ほてり、浮腫（顔面・四肢）、味覚障害、月経不順、胸部不快感	不正子宮出血、胸痛	副作用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。 <table><tr><td>種類 \ 頻度</td><td>0.1～5%未満</td><td>0.1%未満</td><td>頻度不明</td></tr><tr><td>血液</td><td></td><td>白血球数増加、白血球数減少、好酸球増多</td><td></td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>眠気、倦怠感</td><td>頭痛、頭重感、めまい</td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td>口渇、悪心、胃痛、胃部不快感、下痢</td><td>口内乾燥、舌炎、嘔吐、腹痛</td><td>便秘</td></tr><tr><td>過敏症</td><td>発疹</td><td>腫脹、蕁麻疹</td><td></td></tr><tr><td>肝臓</td><td>AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP の上昇</td><td>LDH、総ビリルビンの上昇</td><td></td></tr><tr><td>腎臓</td><td>尿潜血</td><td>尿蛋白、尿糖、尿ウロビリノーゲン</td><td>尿量減少、排尿困難、尿閉</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>月経異常</td><td>浮腫、動悸、呼吸困難、しびれ、味覚異常</td></tr></table>	種類 \ 頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明	血液		白血球数増加、白血球数減少、好酸球増多		精神神経系	眠気、倦怠感	頭痛、頭重感、めまい		消化器	口渇、悪心、胃痛、胃部不快感、下痢	口内乾燥、舌炎、嘔吐、腹痛	便秘	過敏症	発疹	腫脹、蕁麻疹		肝臓	AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP の上昇	LDH、総ビリルビンの上昇		腎臓	尿潜血	尿蛋白、尿糖、尿ウロビリノーゲン	尿量減少、排尿困難、尿閉	その他		月経異常	浮腫、動悸、呼吸困難、しびれ、味覚異常
	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明																																																																																								
精神神経系	眠気	倦怠感、めまい、頭痛																																																																																										
呼吸器			咽頭痛、鼻の乾燥感																																																																																									
消化器		腹痛、口渇、嘔気・嘔吐	下痢、便秘、口唇乾燥、口内炎	胃炎																																																																																								
過敏症		発疹	蕁麻疹、紅斑、そう痒	発赤																																																																																								
皮膚				脱毛																																																																																								
肝臓		AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、ビリルビン値上昇、Al-P 上昇、γ-GTP上昇																																																																																										
腎臓		蛋白尿、BUN上昇		尿閉																																																																																								
循環器			動悸、頻脈																																																																																									
血液		好酸球増多、白血球減少、好中球減少、単球増多、リンパ球減少、白血球増多、リンパ球増多、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、好塩基球増多、血小板減少、好中球増多																																																																																										
その他		尿糖	眼球乾燥、耳鳴、難聴、ほてり、浮腫（顔面・四肢）、味覚障害、月経不順、胸部不快感	不正子宮出血、胸痛																																																																																								
種類 \ 頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明																																																																																									
血液		白血球数増加、白血球数減少、好酸球増多																																																																																										
精神神経系	眠気、倦怠感	頭痛、頭重感、めまい																																																																																										
消化器	口渇、悪心、胃痛、胃部不快感、下痢	口内乾燥、舌炎、嘔吐、腹痛	便秘																																																																																									
過敏症	発疹	腫脹、蕁麻疹																																																																																										
肝臓	AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP の上昇	LDH、総ビリルビンの上昇																																																																																										
腎臓	尿潜血	尿蛋白、尿糖、尿ウロビリノーゲン	尿量減少、排尿困難、尿閉																																																																																									
その他		月経異常	浮腫、動悸、呼吸困難、しびれ、味覚異常																																																																																									
使用上の注意（続き）	5.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能（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ので、慎重に投与すること。				4.高齢者への投与 本剤は、主として腎臓から排泄されるが、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあるので注意すること。																																																																																							
使用上の注意（続き）	6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与を避けることが望ましい。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物試験（ラット、ウサギ）で催奇形性				5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与す																																																																																							

販売名	クラリチン®錠 10 mg, クラリチン®レディタブ®錠 10 mg	タリオン®錠 5 mg, タリオン®錠 10 mg, タリオン®OD 錠 5 mg, タリオン®OD 錠 10 mg
	は認められないが、ラットで胎児への移行が報告されている.] (2)授乳中の婦人には、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。[ヒト母乳中への移行が報告されている.]	ること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立しておらず、また、動物実験で胎児への移行が認められている.] 2)授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず本剤を投与する場合には授乳を避けさせること。[動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている.]
使用上の注意（続き）	7.小児等への投与 (1)3 歳以上 7 歳未満の小児に対しては、ロラタジンドライシロップ 1%を投与すること。 (2)低出生体重児、新生児、乳児又は 3 歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない.]	6.小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。
使用上の注意（続き）	8.臨床検査結果に及ぼす影響 本剤は、アレルギー皮膚内反応を抑制するため、アレルギー皮膚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。	—
使用上の注意（続き）	9.過量投与 徴候、症状： 海外において、過量投与（40 mg から 180 mg）により眠気、頻脈、頭痛が報告されている。 処置： 一般的な薬物除去法（胃洗浄、活性炭投与等）により、本剤を除去する。また、必要に応じて対症療法を行う。なお、本剤は血液透析によって除去できない。	—
使用上の注意（続き）	10.適用上の注意 (1)錠 10 mg 薬剤交付時： 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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている.] (2)レディタブ錠 10 mg 1)薬剤交付時： 以下の点について指導すること。 a.プリスターシートから取り出して服用すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている.] b.吸湿性を有するため、使用直前にプリスターシートから取り出すこと。 c.プリスターシートからの取り出しは、裏のシートを剥がした後、爪を立てずに指の腹で押し出すこと。欠けや割れが生じた場合は全量服用すること。レディタブ®錠は錠剤と比べて性質上柔らかく、割れることがあるので、シートを剥がさずに押し出さないこと。 2)服用時： 舌の上で瞬時に崩壊するので、唾液のみ（水なし）で服用可能である。ただし、寝たままの状態では水なしで服用しないこと。	7.適用上の注意 (1)薬剤交付時： 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報告されている.] (2)服用時： 1)本剤は舌の上のせ唾液を浸潤させると唾液のみで崩壊するので、水なしで服用することが可能である。また、水で服用することも可能である。 2)本剤は寝たままの状態では、水なしで服用しないこと。 【(2)は OD 錠のみの記載】
使用上の注意（続き）	—	—
添付文書の作成年月日	2015 年 11 月改訂（第 15 版）	タリオン錠：2015 年 5 月改訂（第 14 版） タリオン OD 錠：2015 年 5 月改訂（第 6 版）
備考	—	—

ビラノア錠 20 mg

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報 及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

大鵬薬品工業株式会社

目次

目次	2
1.8 添付文書（案）	3
1.8.1 添付文書（案）	3
1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠	8
1.8.2.1 申請する効能・効果（案）	8
1.8.2.2 申請する効能・効果（案）の設定根拠	8
1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠	15
1.8.3.1 申請する用法・用量（案）	15
1.8.3.2 申請する用法・用量（案）の設定根拠	15
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠	22
1.8.5 参考文献	24

表一覧

表 1.8.2.2.2.2-1 慢性蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒における全般改善度（改善の割合）（10055060 試験）	11
表 1.8.2.2.3-1 かゆみスコア（日中及び夜間の平均）の期間平均変化量（10055050 試験）	12
表 1.8.2.2.3-2 本剤の皮膚疾患に伴うそう痒に対する有効性評価（2 週時点）（10055060 試験）	13
表 1.8.2.2.3-3 類薬（第二世代抗ヒスタミン薬）の皮膚疾患に伴うそう痒に対する一般臨床試験成績	14

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

ビラノア錠 20mg の添付文書（案）を 4～7 ページに示した。

●年●月作成（第1版）

貯 法：室温保存，気密容器

使用期限：外箱に表示

アレルギー性疾患治療剤

規制区分未定

ピラノア錠20mg

Bilanoa® tablet 20mg

ピラスチン錠

日本標準商品分類番号 87 449

	ピラノア錠 20mg
承認番号	●
薬価収載	●
販売開始	●
国際誕生	2010 年 9 月

【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既往歴のある患者

【組 成 ・ 性 状】

販売名	ピラノア錠 20mg		
成分・含量	1錠中 ピラスチン 20 mg		
添加物	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，ステアリン酸，マグネシウム		
性状	白色の円形素錠である。		
外形	表面	裏面	側面
			
大きさ・質量	直径 (mm)	厚み (mm)	質量 (mg)
	7.0	2.6	125
識別コード	TC11		

【効 能 ・ 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 ・ 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。

【使用上の注意】**1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

中等度又は重度の腎機能障害患者〔本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある（「薬物動態」の項参照）〕。

2.重要な基本的注意

(1)本剤を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。

(2)本剤の使用により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。

3.相互作用**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
エリスロマイシン，ジルチアゼム	本剤の血漿中濃度を上昇させるとの報告がある（「薬物動態」の項参照）。	P 糖蛋白の阻害による本剤の吸収率の増加に起因すると推定される。

4.副作用

国内臨床試験において，675 例中 16 例（2.4%）に副作用が報告された。主な副作用は，眠気 4 例（0.6%），口渇及び頭痛が各 2 例（0.3%）であった（承認時）。

次の副作用があらわれることがあるので，異常が認められた場合には，必要に応じて，休薬等の適切な処置を行うこと。

頻度	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
精神神経系	眠気，頭痛	めまい，不眠，不安
消化器	口渇，下痢，腹痛	胃不快感，口内乾燥，消化不良，胃炎，悪心
循環器		右脚ブロック，洞性不整

		脈，心電図 QT 延長，心電図異常，頻脈，動悸
肝 臓	AST(GOT)上昇， γ-GTP 上昇	ALT(GPT)上昇
腎 臓		血中クレアチニン上昇
呼 吸 器	鼻乾燥	呼吸困難，鼻部不快感
そ の 他		そう痒症，耳鳴，発熱，体重増加，トリグリセリド上昇，無力症，口腔ヘルペス，食欲亢進，疲労

注1) 海外臨床試験のみで報告された副作用は頻度不明とした。

5.高齢者への投与

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ので，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

6.妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(2)授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

7.小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する有効性及び安全性は確立していない。（国内での使用経験がない。）

8.臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は，アレルギー性皮膚反応を抑制するため，アレルギー性皮膚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が望ましい。

9.過量投与

徴候，症状：海外において過量投与（220 mg の単回投与又は 200 mg の7日間投与）により，めまい，頭痛及び悪心が報告されている。

処 置：本剤に対する解毒剤は知られていない。過量投与が行われた場合には，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，対症療法等の適切な処置を行うこと。

10.適用上の注意

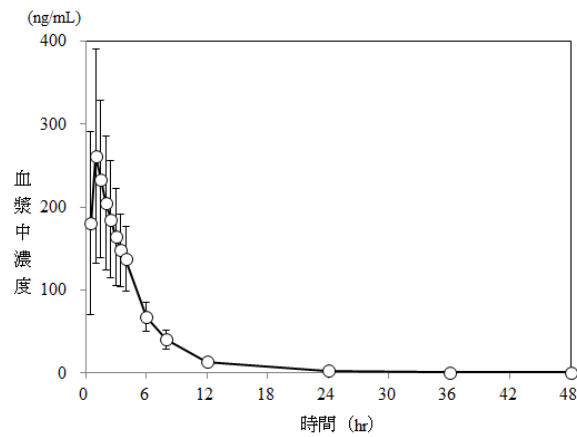
薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

【薬 物 動 態】**1.血中濃度^{1,2)}**

健康成人男性 20 例に本剤 20 mg を空腹時単回経口投与したとき，血漿中濃度は速やかに上昇し，投与後 1.00 時間で最高血漿中濃度 277.86 ng/mL に到達した後，消失半減期 10.54 時間で消失した。

本剤の薬物動態は 10 mg，20 mg 及び 50 mg の用量^{注2)}で線形性を示した。反復投与による蓄積はなかった。

注2) 本剤の承認用量は1回 20 mg，1日1回である。



本剤 20 mg 単回経口投与時のピラスチン血漿中濃度
空腹時投与，平均値±標準偏差（20 例）

本剤 20 mg 単回経口投与時の薬物速度論的パラメータ

投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-inf} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
20	277.86 (117.40)	1.00 (0.5-2.5)	1296.45 ¹⁾ (368.26)	10.54 ¹⁾ (5.50)

空腹時投与，平均値（標準偏差）20 例 [1]：19 例]，t_{max} は中央値（最小値-最大値）

2. 吸収・代謝・排泄（一部外国人データ）^{2~4)}

健康成人男性 9 例に本剤 20 mg を空腹時単回経口投与したとき，投与後 72 時間までの尿中ピラスチンの平均累積排泄率は 47.3%であった。

外国人健康成人男性 6 例に ¹⁴C-ピラスチン 20 mg を単回経口投与したとき，放射能は投与後 7 日までに尿中に 33.1%，糞中に 67.0%が排泄された。ピラスチンはほとんど代謝されず，尿中に 28.31%，糞中に 66.53%が未変化体で排泄された。

3. 蛋白結合率⁵⁾

ピラスチンの *in vitro* ヒト血漿蛋白結合率は 0.2~1 µg/mL の濃度範囲において，84.22~90.04%であった。

4. 高齢者での体内動態（外国人データ）⁶⁾

若齢男性及び女性（18~35 歳），高齢男性及び女性（65 歳以上）の 4 グループ（各 8 例，計 32 例）に本剤 20 mg を単回経口投与したとき，若齢男性と高齢男性ではピラスチンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} に差はなかった。若齢女性と高齢女性ではピラスチンの C_{max} は若齢女性が 1.7 倍高かったが，AUC_{0-inf} に差はなかった。

5. 腎機能低下被験者における体内動態（外国人データ）⁷⁾

成人の腎機能低下被験者に本剤 20 mg を単回経口投与したとき，腎機能重度低下被験者におけるピラスチンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} は健康成人に比べそれぞれ 1.6 倍及び 2.3 倍高かった。

腎機能低下被験者に本剤 20 mg 単回経口投与時の
薬物速度論的パラメータ

腎機能 [GFR(mL/min/1.73m ²)]	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-inf} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
正常 (GFR>80)	144.0 (57.8)	1.5 (1.0-3.0)	737.4 (260.8)	9.26 (2.79)
軽度低下 (50≤GFR≤80)	172.1 (45.0)	1.5 (0.5-3.0)	967.4 (140.2)	15.08 (7.66)
中等度低下 (30≤GFR<50)	271.1 (30.4)	2.25 (1.0-2.5)	1384.2 (263.2)	10.47 (2.34)
重度低下 (GFR<30)	228.8 (81.8)	1.5 (0.5-3.0)	1708.5 (699.0)	18.39 (11.40)

各 6 例の平均値（標準偏差），t_{max} は中央値（最小値-最大値）

6. 食事の影響¹⁾

健康成人男性 20 例にクロスオーバー法で空腹時及び食後（高脂肪食）に本剤 20 mg を単回経口投与したとき空腹時に比べ食後投与時の C_{max} 及び AUC₀₋₄ はそれぞれ約 60%及び約 40%低下した。

7. 薬物相互作用（外国人データ）^{8~12)}

ピラスチンは P 糖蛋白及び有機アニオン輸送ポリペプチド OATP1A2 の基質である。

(1) エリスロマイシン

健康成人 24 例に本剤 20 mg 1 日 1 回とエリスロマイシン 500 mg 1 日 3 回 7 日間併用反復経口投与したとき，血漿中ピラスチンの C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ はそれぞれ約 2.9 倍及び約 1.9 倍に上昇した。

(2) ケトコナゾール

健康成人 24 例に本剤 20 mg 1 日 1 回とケトコナゾール^{注 3)} 400 mg 1 日 1 回 6 日間併用反復経口投与したとき，血漿中ピラスチンの C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ はそれぞれ約 2.6 倍及び約 2 倍に上昇した。

注 3) 経口剤は国内未承認。

(3) ジルチアゼム

健康成人 12 例（PK 解析 11 例）に本剤 20 mg とジルチアゼム 60 mg 併用単回経口投与したとき，血漿中ピラスチンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} はそれぞれ約 1.5 倍及び約 1.3 倍に上昇した。

(4) グレープフルーツジュース

健康成人 12 例に本剤 20 mg をグレープフルーツジュース 240 mL で投与したとき，血漿中ピラスチンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} はそれぞれ約 0.6 倍及び約 0.7 倍に低下した。この血漿中ピラスチン濃度の低下はグレープフルーツジュースによるピラスチンの消化管からの吸収阻害に起因すると推察されたが機序は不明である。

【臨床成績】

1. 臨床試験成績

承認時までに実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験成績の概略は以下の通りである。

(1) アレルギー性鼻炎¹³⁾

通年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において，本剤 20 mg（1 日 1 回），フェキソフェナジン塩酸塩 120 mg（1 回 60 mg 1 日 2 回）又はプラセボを 2 週間経口投与した（臨床第 III 相比較試験）。主要評価項目である「総合症状スコア（鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感）の期間平均変化量¹⁾」は，本剤 20 mg 1 日 1 回投与によりプラセボに対して有意な減少を示した。

通年性アレルギー性鼻炎を対象とした比較試験成績

投与群	症例数	ベースライン ²⁾	Day 10~13	変化量 ¹⁾	プラセボとの差 ³⁾
本剤 20 mg 群	249	7.48±1.54	6.48±2.12	-1.00±1.83	-0.35 [-0.65~-0.05] p 値：0.023
フェキソフェナジン群	247	7.38±1.43	6.42±1.97	-0.96±1.87	-0.34 [-0.64~-0.04]
プラセボ群	251	7.33±1.49	6.73±1.87	-0.60±1.72	

解析対象：FAS，平均値±標準偏差，[]：95%信頼区間，欠測値の補完なし

*1: ベースラインに対する投与 Day 10~13 の平均スコアの変化量

*2: 投与前 4 日間の平均スコア

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

(2) 蕁麻疹¹⁴⁾

国内試験において，慢性蕁麻疹患者を対象とした二重盲検比較試験において，本剤 20 mg（1 日 1 回），本剤 10 mg（1 日 1 回），又はプラセボを 2 週間経口投与した（臨床第 II/III 相比較試験）。主要評価項目である「総合症状スコア（発斑，かゆみ）の期間平均変化量⁴⁾」は，本剤 20 mg 1 日 1 回投与によりプラセボに対して有意な減少を示した。

慢性蕁麻疹を対象とした比較試験成績

投与群	症例数	ベースライン ⁵⁾	Day 8~14	変化量 ⁴⁾	プラセボとの差 ⁶⁾
本剤 20 mg 群	100	4.54±0.89	1.52±1.36	-3.02±1.63	-1.52 [-1.89~-1.15] p 値：<0.001
プラセボ群	95	4.49±0.95	3.02±1.32	-1.47±1.24	

解析対象：FAS，平均値±標準偏差，[]：95%信頼区間，欠測値の補完なし

*4: ベースラインに対する投与 Day 8~14 の平均スコアの変化量

*5: 投与前 4 日間の平均スコア

*6: 投与群，ベースラインを説明変数とした線形モデル

(3) 皮膚疾患（湿疹・皮膚炎，皮膚そう痒症）に伴うそう痒¹⁵⁾

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実施した非盲検長期投与試験（52 週間投与）において，本剤 20 mg 1 日 1 回投与した結果（116 例），かゆみスコアは投与早期からベースラインに比べて減少し，52 週まで持続した。

2.精神運動能に及ぼす影響（外国人データ）^{16~18)}

健康成人（12例）を対象に、本剤20 mg、ヒドロキシジン及びプラセボを二重盲検、クロスオーバーでそれぞれ単回投与し、脳への移行性を検討した結果、ピラスチンによる大脳皮質のヒスタミンH₁受容体の占拠は認めなかった。

健康成人（18例）を対象に、本剤20 mg、本剤40 mg^{注4)}、ヒドロキシジン及びプラセボを二重盲検、クロスオーバーでそれぞれ1日1回8日間反復投与し、ドライビング試験により自動車運転能に及ぼす影響を評価したとき、本剤の自動車運転能に及ぼす影響はプラセボと有意な差を認めなかった。

健康成人（20例）を対象に、本剤20 mg、本剤40 mg、本剤80 mg^{注4)}、ヒドロキシジン及びプラセボを二重盲検、クロスオーバーでそれぞれ1日1回7日間反復投与し、中枢神経系に及ぼす影響を評価した。客観的評価では本剤20 mg及び40 mgはプラセボとの間に差は認められなかったが、主観的評価では本剤40 mg及び80 mgではプラセボと比較して、影響が認められた。

3.心血管系へ及ぼす影響（外国人データ）¹⁹⁾

健康成人（30例）を対象に、本剤20 mg、本剤100 mg^{注4)}、本剤20 mg＋ケトコナゾール400 mg、モキシフロキサシン400 mg及びプラセボを二重盲検、クロスオーバーでそれぞれ1日1回4日間反復投与し（モキシフロキサシンのみ3日間）、心室再分極に及ぼす影響を評価した。主要評価項目を「QTcNi^{*}のベースラインからの変化量のプラセボとの差」として評価した結果、本剤20 mg及び100 mgでは、投与後のいずれの時点でもプラセボに対するQTcNiのベースラインからの変化量の片側95%信頼区間の上限は10 msecを上回らなかった。

*7: 線形補正し個別の被験者データを用いて補正したQT間隔

注4) 本剤の承認用量は1回20mg、1日1回である。

【 薬 効 薬 理 】**1.ヒスタミンH₁受容体拮抗作用^{20,21)}**

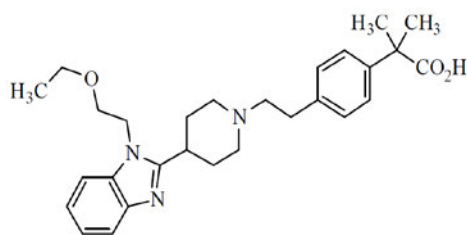
受容体結合試験において、ヒトのヒスタミンH₁受容体に拮抗作用（Ki値：64 nmol/L）を示した（*in vitro*）。モルモット摘出回腸標本及び気管標本において、ヒスタミン誘発収縮をそれぞれ100 nmol/Lと30 nmol/Lより抑制した（*in vitro*）。経口投与による動物試験においては、ラット及びモルモットのヒスタミン誘発血管透過性亢進を抑制した。静脈内投与による動物試験においては、麻酔下モルモットのヒスタミン誘発気道収縮を抑制した。

2.抗アレルギー作用^{20,21)}

抗原感作したモルモットの摘出回腸標本において、抗原誘発収縮を抑制した（IC₅₀値：95.5 nmol/L）（*in vitro*）。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：ピラスチン（Bilastine）

化学名：2-[4-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]piperidin-1-yl}ethyl)phenyl]-2-methylpropanoic acid

分子式：C₂₈H₃₇N₃O₃

分子量：463.61

融 点：200.0～202.2℃

性 状：白色の結晶性の粉末である。
メタノールに溶けにくく、水又はエタノール(99.5)にほとんど溶けない。

【 包 装 】

PTP包装：100錠（10錠×10）
420錠（14錠×10×3）
500錠（10錠×10×5）

【 主要文献及び文献請求先 】**1.主要文献**

- 1) 小室昌仁：「TAC-202 の食事の影響に関する臨床薬理試験」における薬物動態解析，社内資料，研究報告書 No.594 (2016)
- 2) 山谷英利：「健康成人男性を対象とした TAC-202 の臨床第 I 相単回及び反復投与試験」における薬物動態の検討，社内資料，研究報告書 No.593 (2016)
- 3) Mair S J : A phase I study to investigate the absorption, metabolism and excretion of [¹⁴C]-bilastine following oral administration to healthy volunteers, 社内資料，研究報告書 No.595 (2016)
- 4) Mumford R : Investigation of the nature and identity of radiolabelled metabolites present in samples of urine, faeces and plasma following an oral dose of [¹⁴C]-bilastine to human volunteers, 社内資料，研究報告書 No.597 (2016)
- 5) Gonzalo A : Bilastine plasma protein binding, 社内資料，研究報告書 No.580 (2016)
- 6) McLaverty D : An open-label study to assess the effects of age and gender on the pharmacokinetic profile and pharmacodynamics of bilastine in healthy volunteers, 社内資料，研究報告書 No.598 (2016)
- 7) Lasseter K C : Evaluation of the single-dose pharmacokinetics of bilastine in subjects with various degrees of renal insufficiency, 社内資料，研究報告書 No.599 (2016)
- 8) Mogyrosi K : In vitro interaction studies of bilastine with human MDR1 ABC efflux transporter and with human OATP1A2 uptake transporter., 社内資料，研究報告書 No.592(2016)
- 9) McLaverty D : A pharmacokinetic and safety study evaluating the potential interaction of erythromycin and bilastine under steady-state conditions in healthy volunteers, 社内資料，研究報告書 No.602 (2016)
- 10) McLaverty D : A pharmacokinetic and safety study evaluating the potential interaction of ketoconazole and bilastine under steady-state conditions in healthy volunteers, 社内資料，研究報告書 No.601 (2016)
- 11) McLaverty D : A phase 1, open-labelled, randomised, two-way crossover study to evaluate the effect of diltiazem on the single-dose pharmacokinetics of bilastine in healthy adult subjects, 社内資料，研究報告書 No.600 (2016)
- 12) McLaverty D : A phase 1, open-labelled, randomised, two-way crossover study to evaluate the effect of grapefruit juice on the single-dose pharmacokinetics of bilastine in healthy adult subjects, 社内資料，研究報告書 No.603 (2016)
- 13) 通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした TAC-202 の臨床第 III 相試験，社内資料，研究報告書 No.641 (2016)
- 14) 慢性蕁麻疹患者を対象とした TAC-202 の臨床第 II/III 相試験，社内資料，研究報告書 No.643 (2016)
- 15) 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 TAC-202 の臨床第 III 相長期投与試験，社内資料，研究報告書 No.644 (2016)
- 16) Farré M, et al. : Br J Clin Pharmacol., 78, 970 (2014)
- 17) Conen S, et al. : J Psychopharmacol., 25, 1517 (2011)
- 18) García-Gea C, et al. : J Clin Psychopharmacol., 28, 675 (2008)
- 19) Tyl B, et al. : J Clin Pharmacol., 52, 893 (2012)
- 20) Corcóstequi R, et al. : Drugs R D., 6, 371 (2005)
- 21) Corcóstequi R, et al. : Drugs R D., 7, 219 (2006)

2.文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

大鵬薬品工業株式会社 医薬品情報課
〒101-8444 東京都千代田区神田錦町 1-27
TEL 0120-20-4527 FAX 03-3293-2451

Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室
〒104-8002 東京都中央区京橋 2-4-16
フリーダイヤル (0120)093-396 電話 (03)3273-3539
FAX (03)3272-2438

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）に基づき、薬価基準収載日の翌月初日から起算して 1 年を経過するまでは、投薬は 1 回 14 日分を限

度とされている。

製造販売元
大鵬薬品工業株式会社
東京都千代田区神田錦町 1-27

販売元
Meiji Seika ファルマ株式会社
東京都中央区京橋 2-4-16

提携先
FAES FARMA S.A.
スペイン

1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 申請する効能・効果（案）

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
--

*：申請後，独立行政法人医薬品医療機器総合機構による審査の過程において削除することになった。

1.8.2.2 申請する効能・効果（案）の設定根拠

ビラスチン（以下，本剤）は，スペインの FAES FARMA 社が創製した新規ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬である．本剤は，エバスチン，ベポタスチンベシル酸塩，フェキソフェナジン塩酸塩等¹と同じピペリジン誘導体に属する抗ヒスタミン薬である．

本剤は，鼻アレルギー診療ガイドライン²に記載されている理想的な抗ヒスタミン薬の条件[速効性があり，効果が持続する，副作用（眠気，作業効率の低下など）が少ない，長期投与ができる（安全性），投与回数が1日1～2回でコンプライアンスが良い]をすべて満たし，自動車運転等の危険を伴う機械操作に対する注意喚起の要らない，患者及び医療従事者の医療ニーズに合った有効性と安全性のバランスに優れた脳内移行のほとんどない非鎮静性の第二世代抗ヒスタミン薬であり，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して臨床的に意義があると考え，本剤を開発した（第2.5.1項）．

1.8.2.2.1 アレルギー性鼻炎

最初に，本剤の日本人での薬物動態及び薬力学に関する健康成人男性を対象とした臨床第Ⅰ相試験（10055010試験）を実施し，本剤の薬物動態及び薬力学的作用に大きな民族差はないと考えられる成績を得たことから（第2.7.2.2.5.2項），海外試験で実施された花粉曝露試験（BILA2306/ACC試験）を参考に，季節性アレルギー性鼻炎患者（スギ花粉症）を対象に，日本人での有効性（用量反応の検討を含む）を検討する臨床第Ⅱ相試験（スギ花粉曝露試験）を実施した（10055020試験）．その後，機構からの助言，並びに臨床第Ⅱ相試験（スギ花粉曝露試験）で本剤1回20mg単回投与時の有効性（速効性と持続性）が確認できたことを受けて，通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床第Ⅲ相比較試験（10055030試験），季節性及び通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床第Ⅲ相長期投与試験（10055040試験）を実施した．

1.8.2.2.1.1 臨床第Ⅱ相試験（スギ花粉曝露試験）（10055020試験）

国内の成人スギ花粉症患者を対象に，スギ花粉曝露室を用いた，二重盲検，プラセボ及び実薬対照，ランダム化，4期クロスオーバー試験により，本剤10及び20mg単回投与，並びにフェキソフェナジン塩酸塩60mgを2回投与の鼻炎症状抑制作用を検討した（第2.7.3.2.2.1項）．

患者は，Day 1及びDay 2にスギ花粉曝露室内で4時間のスギ花粉（8000個/m³）曝露を受けた．本剤は，Day 1の花粉曝露開始後1時間に1回のみ，フェキソフェナジン塩酸塩は花粉曝露開始後1時間と1回目投与後12時間の2回経口投与した．

主要評価項目である1回目の治験薬投与0～3時間（Day 1）の総合鼻症状スコア（TNSS）の合計は，プラセボと比較して本剤20mg単回投与で有意に減少した．本剤20mgとフェキソフェナジン塩酸塩との間で有意な差を以て改善した項目は，Day 1のTNSS，総合鼻3症状スコア

（T3NSS）及びくしゃみスコアの合計であった．TNSS及びその構成要素である鼻汁，くしゃみ，鼻閉及び鼻のかゆみの各スコアにおける効果発現時間を比較したところ，本剤20mgはフェキソ

フェナジン塩酸塩と比較していずれも効果発現時間は早かった。一方、本剤 10 mg は、フェキソフェナジン塩酸塩と比較して効果発現時間は早いものの、有効性の違いについてはフェキソフェナジン塩酸塩との間で Day 2 の目のかゆみスコア以外に有意な差を示した項目はなかった。本剤 20 及び 10 mg の鼻炎症状の抑制効果は投与後 22～26 時間持続し、フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg の 2 回投与と同程度の効果持続性があることが示された。安全性では、本剤 20 及び 10 mg の有害事象の発現割合はプラセボと同程度であり、臨床的に問題となる有害事象の発現はなかった。

1.8.2.2.1.2 臨床第Ⅲ相比較試験（10055030 試験）

国内の通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、並行群間比較試験により、本剤 1 回 20 mg、1 日 1 回 14 日間反復投与時のプラセボに対する優越性を検証することを主目的に実施した。プラセボに対する本剤 20 mg の優越性が確認できた場合に、本剤 20 mg 及びプラセボに加え、本剤 20 mg の有効性及び安全性をフェキソフェナジン塩酸塩 1 回 60 mg、1 日 2 回投与と比較検討するための参照群を設定した（第 2.7.3.2.2.2 項）。

主要評価項目の TNSS の期間平均変化量〔ベースライン（Day -3～0 の計 4 日間の平均スコア）に対する Day 10 から Day 13 の計 4 日間の平均スコアの変化量〕は、プラセボと比較して本剤 20 mg で有意に減少し、本剤 20 mg のプラセボに対する優越性が検証された。主解析で本剤 20 mg のプラセボに対する優越性が検証できたため、副次解析として本剤 20 mg の有効性をフェキソフェナジン塩酸塩と比較検討した結果、本剤 20 mg とフェキソフェナジン塩酸塩の間に有意な差を認めなかった。本剤 20 mg の有害事象の発現割合はプラセボと差はなく、安全性はフェキソフェナジン塩酸塩と同程度であり、良好な安全性を示した。

1.8.2.2.1.3 臨床第Ⅲ相長期投与試験（10055040 試験）

国内の通年性及び季節性アレルギー性鼻炎患者を対象に、非盲検試験により、本剤 1 回 20 mg、1 日 1 回の長期投与（初回申請時は治療期 12 週間での中間解析結果）での安全性及び有効性を検討することを目的に実施した（第 2.7.3.2.2.3 項）。

通年性及び季節性アレルギー性鼻炎患者に対する本剤 20 mg の治療期の安全性に問題はなく、本剤を 52 週まで継続投与した場合に、有害事象の発現割合が投与期間の延長に応じて増加するという傾向は認めなかった。また、発現割合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もなかった。アレルギー性鼻炎症状を投与後早期から改善し、有効性評価期間（通年性：52 週、季節性：4 週）を通じてその効果は減弱することなく持続することが示された。

1.8.2.2.2 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

機構からの助言、並びに臨床第Ⅱ相試験（スギ花粉曝露試験）で本剤 1 回 20 mg 単回投与時の有効性（速効性と持続性）が確認できたことを受けて、慢性蕁麻疹患者を対象とした臨床第Ⅱ/Ⅲ相比較試験（10055050 試験）、慢性蕁麻疹及び皮膚疾患（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臨床第Ⅲ相長期投与試験（10055060 試験）を実施した。

1.8.2.2.2.1 慢性蕁麻疹を対象とした臨床第Ⅱ/Ⅲ相比較試験（10055050 試験）

国内の慢性蕁麻疹患者を対象に、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、並行群間比較試験により、本剤 1 回 20 mg、1 日 1 回 14 日間反復投与時のプラセボに対する優越性を検証し、本剤 10 mg と本剤 20 mg の用量反応性を検討することを主目的に実施した（第 2.7.3.3.2.1 項）。

主要評価項目の総合症状スコア（TSS）[発斑の総合スコアとかゆみスコア（日中及び夜間の平均）の1日の合計スコア]の期間平均変化量[ベースライン（Day -3～0の計4日間の平均スコア）に対するDay 8からDay 14の計7日間の平均スコアの変化量]は、プラセボと比較して本剤20 mgで有意に減少し、本剤20 mgのプラセボに対する優越性が検証された。主解析で本剤20 mgのプラセボに対する優越性が検証できたため、副次解析として本剤20 mgと本剤10 mgの用量反応性を検討した結果、本剤20 mgと本剤10 mgの間には有意な差を認めなかった。本剤20及び10 mgの有害事象の発現割合は、プラセボと比べて明らかな差を認めず、本剤投与による特異的な有害事象もなかった。本剤20 mgと本剤10 mgの安全性は同程度であり、良好な安全性を示した。

1.8.2.2.2.2 慢性蕁麻疹及び皮膚疾患（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臨床第III相長期投与試験（10055060 試験）

国内の慢性蕁麻疹及び皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症）に伴うそう痒患者を対象に、非盲検試験により、本剤1回20 mg、1日1回の長期投与（初回申請時は治療期12週間での中間解析結果）での安全性及び有効性を検討することを目的に実施した（第2.7.3.3.2.2項）。

安全性では、本剤20 mgの治療期に問題はなかった。有効性では、慢性蕁麻疹患者のTSS、発斑スコア（紅斑、膨疹、総合スコア）及びかゆみスコア（日中、夜間、日中及び夜間の平均）は、Day1～3の早期からベースラインに比べて改善し、52週まで持続した。湿疹・皮膚炎及び痒疹のかゆみスコア（日中、夜間、日中及び夜間の平均）も、Day1～3の早期からベースラインに比べて改善し、52週まで持続した。皮疹の状態スコアも2週時からベースラインに比べて改善し、52週まで持続した。皮膚そう痒症のかゆみスコア（日中、夜間、日中及び夜間の平均）も、Day1～3の早期からベースラインに比べて改善し、52週まで持続した。

各疾患において治験担当医師が改善（著明改善＋中等度改善）と評価した患者の割合を表1.8.2.2.2.2-1に示した。疾患毎に多少の改善の割合に差はあるものの、改善率は投与期間を通じて低下することではなく、皮膚疾患に伴うそう痒患者では投与期間依存的に改善の割合は増加する傾向を示した。なお、治療期に「治験薬の効果が不十分又は症状が悪化し、治験責任医師又は治験分担医師が中止すべきと判断した場合」が理由で治験を中止した症例は、慢性蕁麻疹：0.0%（0/56名）、湿疹・皮膚炎：4.7%（4/85名）、痒疹：4.2%（1/24名）、皮膚そう痒症：3.1%（1/32名）であり、皮膚疾患に伴うそう痒患者でのみ中止例がいたものの、皮膚疾患別には大きな違いはなかった。

表 1.8.2.2.2-1 慢性蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒における全般改善度（改善の割合）
（10055060 試験）

対象疾患	改善と評価された患者の割合（治療期）				
	2w	4w	8w	12w	最終評価
慢性蕁麻疹	81.8% (45/55)*	85.2% (46/54)	78.2% (43/55)	88.7% (47/53)	88.9% (48/54)
皮膚疾患に伴うそう痒	52.6% (72/137)	58.6% (78/133)	69.2% (90/130)	74.6% (94/126)	73.0% (100/137)
湿疹・皮膚炎	46.4% (39/84)	54.9% (45/82)	62.5% (50/80)	70.5% (55/78)	69.9% (58/83)
痒疹	56.5% (13/23)	52.2% (12/23)	77.3% (17/22)	70.0% (14/20)	70.8% (17/24)
皮膚そう痒症	66.7% (20/30)	75.0% (21/28)	82.1% (23/28)	89.3% (25/28)	83.3% (25/30)

*: 改善（著明＋中等度）/評価対象症例数

第 5.3.5.2.3（治療期）項 10055060 CSR 表 11.4.1.1.4-1, 表 11.4.1.2.2-1, 表 11.4.1.3.3-1, 表 11.4.1.4.3-1 及び表 11.4.1.5.2-1 を抜粋及び合体

以上のことから、慢性蕁麻疹及び皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症）患者に伴うそう痒患者に対する本剤 20 mg の治療期の安全性に問題はなく、慢性蕁麻疹及び皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症）に伴うそう痒を投与後早期から改善し、52 週間を通じてその効果は減弱することなく持続することが示された。

1.8.2.2.3 まとめ

申請を目指したアレルギー性鼻炎、蕁麻疹の各適応症において、本剤はプラセボと比較して優れた有効性を示した。また、通年性アレルギー性鼻炎で、本剤 1 回 20 mg, 1 日 1 回 14 日間反復投与における TNSS の期間平均変化量は、フェキソフェナジン塩酸塩 1 回 60 mg, 1 日 2 回 14 日間反復投与と有意な差を認めず、同程度であった。

海外試験でも、季節性アレルギー性鼻炎で、本剤 1 回 20 mg, 1 日 1 回 14 日間反復投与のプラセボに対する優越性が示されるとともに、陽性対照薬のデスロラタジン（国内未承認）1 回 5 mg, 1 日 1 回 14 日間反復投与（BILA1003/RAE 試験）並びにセチリジン塩酸塩 1 回 10 mg, 1 日 1 回 14 日間反復投与（BILA1704/RAE 試験）と同程度の有効性を示すことが確認された。また、慢性蕁麻疹でも、本剤 1 回 20 mg, 1 日 1 回 28 日間反復投与のプラセボに対する優越性が示されるとともに、レボセチリジン塩酸塩 1 回 5 mg, 1 日 1 回 28 日間反復投与（BILA2006/UCI 試験）と同程度の有効性を示すことが確認されている。

安全性は、国内の比較試験及び長期投与試験の結果、本剤の有害事象の発現割合はプラセボと差はなく、更に、本剤を 52 週まで継続投与したときの安全性に問題はなく、本剤の安全性プロファイルは良好であることが示された。

したがって、本剤 1 回 20 mg, 1 日 1 回投与はアレルギー性鼻炎及び慢性蕁麻疹に対して有効かつ安全な薬剤であると考えられ、今回予定する効能・効果として「アレルギー性鼻炎」及び「蕁麻疹」を申請した。

一方、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症）に伴うそう痒についてはプラセボ対照の比較試験は実施していないが、アトピー性皮膚炎、急性・慢性湿疹、痒疹、皮膚そう痒症等のそう痒性皮膚疾患の主訴はそう痒であり、蕁麻疹と同様に起痒物質としてヒスタミンが一部関与していることも報告され^{3,4}、ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬はこれら疾患のそう痒に対しても有効とされている^{5,6,7}。慢性蕁麻疹を対象とした臨床第 II/III 相比較試験での「かゆみスコア（日中及び夜間の平均）」は、本剤 1 回 20 又は 10 mg, 1 日 1 回 2 週間投与により、プラセボと比較して投与

早期（Day 1～3）から投与 2 週後まで有意な減少を示していたことは（表 1.8.2.2.3-1），これら疾患のそう痒に対しても有効であることを示唆していると考えた。

表 1.8.2.2.3-1 かゆみスコア（日中及び夜間の平均）の期間平均変化量（10055050 試験）

投与群	要約統計量	ベースライン	期間平均変化量		
			Day 1～3 ²⁾	1W ³⁾	2W ⁴⁾
プラセボ (N=95)	Mean±S D.	2.44±0.60	-0.42±0.62	-0.51±0.55	-0.76±0.68
	平均値の推定値 (95%信頼区間)	—	-0.44 (-0.58 - -0.29)	-0.53 (-0.67 - -0.39)	-0.78 (-0.92 - -0.63)
ビラスチン 20 mg (N=100)	Mean±S D.	2.47±0.59	-1.43±0.95	-1.51±0.93	-1.64±0.99
	平均値の推定値 (95%信頼区間)	—	-1.43 (-1.57 - -1.29)	-1.50 (-1.63 - -1.36)	-1.63 (-1.77 - -1.50)
	平均値の差の推定値 ¹⁾ (95%信頼区間)	—	-0.99 (-1.20 - -0.79)	-0.97 (-1.17 - -0.78)	-0.86 (-1.06 - -0.66)
	p 値		p<0.001	p<0.001	p<0.001
ビラスチン 10 mg (N=99)	Mean±S D.	2.47±0.62	-1.63±0.90	-1.67±0.92	-1.80±0.85
	平均値の推定値 (95%信頼区間)	—	-1.62 (-1.77 - -1.48)	-1.66 (-1.79 - -1.52)	-1.79 (-1.93 - -1.65)
	平均値の差の推定値 ¹⁾ (95%信頼区間)	—	-1.18 (-1.39 - -0.98)	-1.13 (-1.32 - -0.94)	-1.01 (-1.21 - -0.81)
	p 値		p<0.001	p<0.001	p<0.001

解析対象集団：FAS

1) プラセボに対する差の推定値

2) ベースライン（Day -3～0 の計 4 日間）に対する Day 1～3 の計 3 日間の平均スコアの変化量

3) ベースライン（Day -3～0 の計 4 日間）に対する Day 1～7 の計 7 日間の平均スコアの変化量

4) ベースライン（Day -3～0 の計 4 日間）に対する Day 8～14 の計 7 日間の平均スコアの変化量

線形モデル（固定効果：投与群，かゆみスコアのベースライン）による解析結果

第 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 11.4.1.2.3.1-1 改変

また，臨床第 III 相長期投与試験（10055060 試験）での慢性蕁麻疹と皮膚疾患に伴うそう痒患者での本剤 20 mg 投与時のそう痒のスコア，全般改善度，QOL スコアに疾患群で多少の違いはあるものの，ベースラインと比較していずれの疾患でも改善していた。また，52 週投与時の安全性プロファイルに疾患群で大きな違いはなかった。非盲検試験として実施された類薬（第二世代抗ヒスタミン薬）の一般臨床試験に関する文献比較でも，患者背景や評価方法等の違いがあるため一律には評価できないが，2 週投与時のかゆみスコアの変化率や治験担当医師が改善（著明改善＋中等度改善）と評価した全般改善度は，ほぼ同程度であることから（本剤：表 1.8.2.2.3-2，類薬：表 1.8.2.2.3-3），本剤は「皮膚疾患（湿疹・皮膚炎，痒疹，皮膚そう痒症）に伴うそう痒」に対しても有効と考えられ，今回効能・効果として申請した。

表 1.8.2.2.3-2 本剤の皮膚疾患に伴うそう痒に対する有効性評価（2 週時点）
（10055060 試験）

対象疾患	用法・用量	評価 時期	解析対象 症例数	有効性評価項目	結果
湿疹・皮膚炎	1 回 20 mg 1 日 1 回	2 週	84 名	かゆみスコアの期間平均変化量 ¹⁾	-0.55±0.54 (変化率：-25.5%) ³⁾
				全般改善度 ²⁾	46.4% (39/84)
痒疹			23 名	かゆみスコアの期間平均変化量 ¹⁾	-0.51±0.69 (変化率：-25.6%) ⁴⁾
				全般改善度 ²⁾	56.5% (13/23)
皮膚そう痒症			30 名	かゆみスコアの期間平均変化量 ¹⁾	-1.34±1.05 (変化率：-56.1%) ⁵⁾
				全般改善度 ²⁾	66.7% (20/30)

1) 2 週時規定来院前 7 日間の日中及び夜間の平均かゆみスコアのベースライン(本登録前 3 日間と本登録日の計 4 日間の平均)からの変化量

2) 治験責任医師又は治験分担医師が、患者の規定来院時に、患者日記及び来院時の診察から総合的に判断し、1：著明改善，2：中等度改善，3：軽度改善，4：不変，5：悪化，6：判定不能の 6 段階で評価し，中等度改善以上を改善として割合を示した

3) ベースラインの日中及び夜間の平均かゆみスコア（2.16±0.54）より変化率（%）を算出

4) ベースラインの日中及び夜間の平均かゆみスコア（1.99±0.50）より変化率（%）を算出

5) ベースラインの日中及び夜間の平均かゆみスコア（2.39±0.73）より変化率（%）を算出

第 5.3.5.2.3(治療期)項 10055060 CSR 表 11.4.1.3.1-1, 表 11.4.1.3.3-1, 表 11.4.1.4.1-1, 表 11.4.1.4.3-1, 表 11.4.1.5.1-1 及び表 11.4.1.5.2-1 を抜粋及び合体

表 1.8.2.2.3-3 類薬（第二世代抗ヒスタミン薬）の皮膚疾患に伴うそう痒に対する
一般臨床試験成績

類薬	対象疾患	用法・用量	投与期間	解析対象症例数	有効性評価項目	参考文献
フェキソフェナジン塩酸塩	湿疹・皮膚炎	1回60mg 1日2回	2週間	74名	かゆみスコア変化量 ¹⁾ -1.89 (95% CI: -2.26 — -1.52) (※かゆみスコア変化率: -39.4%) ²⁾	8
	皮膚掻痒症			38名	かゆみスコア変化量 ¹⁾ -2.85 (95% CI: -3.50 — -2.20) (※かゆみスコア変化率: -54.7%) ³⁾	9
エビナスチン塩酸塩	湿疹・皮膚炎	1回20mg 1日1回	2週間	114名	全般改善度（2週後） ⁴⁾ 73.7% (84/114)	10
	痒疹			51名	66.7% (34/51)	
	皮膚掻痒症			50名	80.0% (40/50)	
エバスタチン	湿疹・皮膚炎	1回10mg 1日1回	2週間	112名	全般改善度（2週後） ⁴⁾ 72.3% (81/112)	11
	痒疹			71名	67.6% (48/71)	
	皮膚掻痒症			59名	78.0% (46/59)	
ロラタジン	湿疹・皮膚炎	1回10mg 1日1回	1週間	173名	治療効果（有効以上） ⁵⁾ 60.7% (105/173)	12
	皮膚掻痒症			91名	61.5% (56/91)	
セチリジン塩酸塩	湿疹・皮膚炎	1回10mg 1日1回	2週間	105名	全般改善度 ⁴⁾ 67.6% (71/105)	13
	痒疹			41名	65.9% (27/41)	
	皮膚掻痒症			36名	78.3% (36/46)	
オロバタジン塩酸塩	湿疹・皮膚炎	1回5mg 1日2回	2週間	122名	最終全般改善度 ⁶⁾ 74.6% (91/122)	14
	痒疹			61名	50.8% (31/61)	
	皮膚掻痒症			67名	49.3% (33/67)	
	尋常性乾癬			53名	52.8% (28/53)	
	多形発疹性紅斑			18名	83.3% (15/18)	
ベボタスチンベシル酸塩	湿疹・皮膚炎	1回10mg 1日2回	2週間	103名	最終全般改善度 ⁷⁾ 63.1% (65/103)	15
	痒疹			41名	73.2% (30/41)	
	皮膚掻痒症			40名	60.0% (24/40)	

1) 日中及び夜間のかゆみの合計スコア（5段階）の投与前日からの投与終了日前3日間の平均スコアの変化量

2) 投与前日のかゆみスコアの合計（4.8±0.8）から変化率（%）を算出（論文には変化量のみ記載）

3) 投与前日のかゆみスコアの合計（5.21）から変化率（%）を算出（論文には変化量のみ記載）

4) 湿疹・皮膚炎、痒疹は掻痒及び皮疹の程度の経時的推移から評価したが、特に掻痒の程度を重視し、皮膚掻痒症は掻痒の程度の経時的推移から、1：著明改善，2：中等度改善，3：軽度改善，4：不変，5：悪化の5段階で評価し、中等度改善以上の割合（%）を示した。（）は中等度改善以上の例数／解析対象症例数

5) 最終観察日に掻痒の程度の経時的推移を参考として、治療効果を1：著効，2：有効，3：やや有効，4：無効，5：悪化の5段階で評価し、有効以上の割合（%）を示した。（）は有効以上の例数／解析対象症例数

6) 治験薬投与2週後又は中止時に、掻痒の全般改善度を総合的に判断し、1：著明改善，2：改善，3：やや改善，4：不変，5：悪化，6：判定不能の6段階で判定した。改善以上の割合（%）を示した。（）は改善以上の例数／解析対象症例数

7) 試験開始時と比較した症状、特に掻痒の推移を重視して、全般改善度（1：著明改善，2：中等度改善，3：軽度改善，4：不変，5：悪化）の5段階で評価した。投与2週後又は中止時の場合は1週後の全般改善度を最終全般改善度とした。中等度改善以上の割合（%）を示した。（）は中等度改善以上の例数／解析対象症例数

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 申請する用法・用量（案）

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．*

*：申請後，独立行政法人医薬品医療機器総合機構による審査の過程において下線部を削除することになった．

1.8.3.2 申請する用法・用量（案）の設定根拠

1.8.3.2.1 用法の設定根拠

(1) 投与回数

投与回数の設定根拠については，以下の国内臨床試験成績を主に，海外臨床試験成績を参考として妥当性を評価した．

1) 国内臨床試験成績（評価資料）

臨床第 I 相試験（10055010 試験）では，健康成人男性を対象に，本剤 10，20 及び 50 mg を単回投与，並びに 1 回 20 又は 50 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの抗ヒスタミン活性（ヒスタミンプリックテストを用いた膨疹及び紅斑の抑制作用）の経時的推移を検討した．本剤 20 及び 50 mg 単回又は反復投与は，プラセボと比較して投与後 1.5 時間から膨疹及び紅斑を有意に抑制し，投与後 24 時間まで有意な抑制作用が持続した．特に，投与後 1.5～12 時間まで 95%～100% と高い抑制率を示し，反復投与による効果の減弱を認めなかった（第 2.7.2.3.1.1 項）．また，単回投与時の最終相の半減期（ $t_{1/2}$ ）は 11.95～13.86 時間であり（第 2.7.2.2.1.1 項），1 日 1 回投与の類薬の $t_{1/2}$ と大きな相違はなかった¹⁶．日本人の母集団薬物動態解析をもとに，日本人での本剤の膨疹・紅斑に対する抑制作用に対する PK/PD モデルを構築し，膨疹及び紅斑抑制作用に関するパラメータを推定した結果，PK/PD モデルにより推定した膨疹の IC_{50} 値（1.03 ng/mL）及び紅斑の IC_{50} 値（0.348 ng/mL）と比較し，本剤 20 mg の 1 日 1 回反復投与後のトラフ血漿中濃度（各投与後 24 時間：3.32～5.29 ng/mL）は高いことが確認された（第 2.7.2.2.4.2 項）．

臨床第 II 相試験（10055020 試験）では，スギ花粉症患者を対象に，本剤 10 及び 20 mg 単回投与，並びにフェキソフェナジン塩酸塩 60 mg を 2 回投与の鼻炎症状抑制作用を検討した．主要評価項目である Day 1 の TNSS の合計において，本剤 20 mg，本剤 10 mg 及びフェキソフェナジン塩酸塩 60 mg はいずれもプラセボと比較して，有意に改善した．また，Day 2 の TNSS の合計は，いずれの実薬群もプラセボと比較して症状を有意に改善し，本剤 20 及び 10 mg はフェキソフェナジン塩酸塩 60 mg の 2 回投与と同程度の効果持続性を有した（第 2.7.3.2.2.1 項）．

臨床第 III 相試験（10055030 試験）では，通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に，本剤 1 回 20 mg，1 日 1 回及びフェキソフェナジン塩酸塩 1 回 60 mg，1 日 2 回の 14 日間反復投与の鼻炎症状改善作用を検討した．主要評価項目の TNSS の期間平均変化量において，本剤 1 回 20 mg，1 日 1 回 14 日間反復投与のプラセボに対する優越性が検証され，その改善作用はフェキソフェナジン塩酸塩 1 回 60 mg，1 日 2 回投与と同程度であった（第 2.7.3.2.2.2 項）．また，本剤 20 mg の有害事象の発現割合はプラセボと差はなく，安全性はフェキソフェナジン塩酸塩と同程度であり，良好な安全性を示した（第 2.7.4.2.1.3.1.1 項）．

臨床第 II/III 相試験（10055050 試験）では，慢性蕁麻疹患者を対象に，本剤 1 回 20 又は 10 mg，1 日 1 回 14 日間反復投与の症状（発班及びかゆみ）改善作用を検討した．主要評価項目の TSS の

期間平均変化量において、本剤 1 回 20 mg, 1 日 1 回 14 日間反復投与のプラセボに対する優越性が検証され、また、本剤 1 回 10 mg, 1 日 1 回もプラセボに対して有意な差を示した。また、日中（治験薬投与後から就寝前までの間）と夜間（就寝から起床までの間）のかゆみスコアを比較した結果、日中及び夜間のかゆみスコアの期間平均変化量は、本剤 20 及び 10 mg はプラセボに比べて大きく、プラセボと実薬群間で有意な差を認めた。日中と夜間のかゆみスコアの本剤とプラセボとの差の推定値は、いずれの評価期間とも夜間に比べて日中で数値的には大きかったが、95% 信頼区間はいずれも重なっており、大きな違いは認めなかった（第 2.7.3.3.2.1 項）。

臨床第 III 相長期投与試験で、通年性及び季節性アレルギー性鼻炎患者（10055040 試験）及び慢性蕁麻疹、皮膚疾患に伴うそう痒患者（10055060 試験）に対する本剤 1 回 20 mg, 1 日 1 回 12 週又は 52 週間反復投与したときの鼻炎症状、蕁麻疹症状、又はそう痒症状抑制作用を検討した。本剤 1 回 20 mg, 1 日 1 回長期投与時の安全性に問題はなく、各疾患の症状を投与後早期から改善し、有効性評価期間（通年性アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴うそう痒：52 週、季節性アレルギー性鼻炎：4 週）を通じてその効果は減弱することなく持続した（第 2.7.3.2.2.3 項及び第 2.7.3.3.2.2 項）。

2) 海外臨床試験成績（参考資料）

臨床第 I 相試験（BILA459-04 試験）で、健康成人男性を対象に、本剤 2.5～50 mg 及びセチリジン塩酸塩 10 mg を単回経口投与したときの抗ヒスタミン活性を検討した。本剤 20 及び 50 mg 並びにセチリジン 10 mg では、抗ヒスタミン活性は投与後 24 時間まで持続し、本剤 20 mg はセチリジン 10 mg と同程度であった（第 2.7.2.3.1.2.1 項）。また、外国人の母集団薬物動態解析をもとに、本剤の膨疹・紅斑に対する抑制作用に対する PK/PD モデルを構築した結果、本剤 20 mg の 1 日 1 回反復投与後の定常状態の血漿中濃度は、紅斑作用の IC_{50} 値（1.25 ng/mL）よりも各投与後 24 時間にわたって高く、膨疹作用の IC_{50} 値（5.15 ng/mL）よりも各投与後 20 時間にわたって高いことが確認された（第 2.7.2.2.4.1.1 項）。

海外臨床第 II 相試験（BILA/2306/ACC 試験）で、季節性アレルギー性鼻炎患者を対象に、本剤 20 mg, セチリジン塩酸塩 10 mg 及びフェキソフェナジン塩酸塩 120 mg 単回経口投与したときの鼻炎症状抑制作用を検討した。いずれの実薬群もプラセボと比較して、治験薬投与後 4 時間（Day 1）及び治験薬投与後 22～26 時間（Day 2）の TNSS の合計を有意に改善した。フェキソフェナジン塩酸塩 120 mg と比較して、本剤 20 mg は Day 1 の TNSS の合計では差を認めなかったが、Day 2 の TNSS の合計では有意に改善した。また、セチリジン塩酸塩 10 mg と比較して、本剤 20 mg は Day 1 及び Day 2 の TNSS の合計のいずれに対しても差を認めなかったことから、本剤 20 mg は、セチリジン塩酸塩 10 mg と同程度の効果持続性を示すことが確認された（第 2.7.3.2.2.4 項）。

季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした海外臨床第 III 相比較試験（BILA1003/RAE 試験、BILA1704/RAE 試験）で、本剤 1 回 20 mg, 1 日 1 回 14 日間反復投与のプラセボに対する優越性が検証され、本剤 20 mg の鼻炎症状の改善作用は、デスロラタジン 1 回 5 mg, 1 日 1 回（国内未承認）又はセチリジン塩酸塩 1 回 10 mg, 1 日 1 回とほぼ同程度であった（第 2.7.3.2.2.4 項）。

慢性特発性蕁麻疹患者を対象とした海外臨床第 III 相比較試験（BILA2006/UCI 試験）で、本剤 1 回 20 mg, 1 日 1 回 28 日間反復投与のプラセボに対する優越性が検証され、本剤 20 mg の蕁麻疹の症状改善作用は、レボセチリジン塩酸塩 1 回 5 mg, 1 日 1 回とほぼ同程度であった（第 2.7.3.3.2.3 項）。

(2) 食事の影響

以上の成績より、本剤は食事の影響を受けBAが低下することから、有効性に影響することが想定されるため、類薬の添付文書の記載内容も参考のうえ、「空腹時に経口投与する」とした。なお、国内外で実施した臨床試験では、有効性評価を適切に行うために、服薬時間を「朝食の1時間以上前又は2時間以上後」と規定していたが、患者の生活様式、症状発現時期、本剤の薬効は投与後約1時間で発現すること（速効性）を考慮して、特に服薬時間（朝、就寝前等）の設定は必要ないと考えた。

多くの類薬の添付文書には適宜増減に関する記述があるが、本剤の場合、機構からの助言を参考に、国内試験では、本剤 20 mg 以上での有効性及び安全性を確認する臨床試験を実施していないこと、本剤 1 回 10 mg、1 日 1 回投与の有効性と安全性は確認できていること、通常の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 から減量（1 回 10 mg）される可能性もあると判断し、「症状により、適宜減量する」とした。なお、市販用製剤は減量（1 回 10 mg）に対応できるように、 []錠剤としている。*

*: 申請後、独立行政法人医薬品医療機器総合機構による審査の過程において、申請した用法・用量の「症状により、適宜減量する」が削除され[]、市販製剤は、[]製剤に切り替えた。

用量設定の根拠については、以下の国内臨床試験成績を主に、海外臨床試験成績を参考として妥当性を評価した。

健康成人男性を対象に、本剤 10、20 及び 50 mg を単回投与したときの国内臨床第 I 相試験（10055010 試験）から、薬物動態及び抗ヒスタミン活性の用量反応関係を検討した。本剤の薬物動態は 10～50 mg の用量範囲内で線形性を示した（第 2.7.2.2.2.1.1 項）。抗ヒスタミン活性については、本剤 20 及び 50 mg では、プラセボと比較して投与後 1.5 時間から膨疹及び紅斑を有意に抑制し、投与後 24 時間まで有意に抑制作用が持続したが、本剤 10 mg ではプラセボと比較して、投与後 24 時間では有意な差を認めず、本剤 20 mg は本剤 10 mg と比較して、投与後 1.5 時間で膨疹及び紅斑を有意に抑制した。また、本剤 50 mg は本剤 20 mg と比較して、投与後 24 時間で膨疹及

び紅斑を有意に抑制した（第 2.7.2.3.1.1 項）。したがって、本剤は、10～50 mg の用量範囲内で薬物動態は線形性を示すものの、抗ヒスタミン活性の速効性（投与後 1.5 時間）については $10\text{ mg} < 20\text{ mg} \leq 50\text{ mg}$ 、持続性（投与後 24 時間）については $10\text{ mg} < 20\text{ mg} < 50\text{ mg}$ の関係にあった。一方、安全性については、精神神経機能を含めて投与群間に大きな違いはなかった。

スギ花粉症患者を対象に、本剤 10 及び 20 mg 単回投与、並びにフェキソフェナジン塩酸塩 60 mg を 2 回投与した国内臨床第 II 相試験（10055020 試験）で、鼻炎症状抑制作用から用量反応関係を検討した。すべての有効性評価項目で、本剤 20 mg と本剤 10 mg の間に有意な違いを認めなかった。一方、フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg との比較では、Day 1 の TNSS、T3NSS 及びくしゃみの合計において、本剤 20 mg はフェキソフェナジン塩酸塩 60 mg と比較して有意な改善を示したが、本剤 10 mg では有意な差を認めなかった。また、TNSS、鼻汁、くしゃみ、鼻閉及び鼻のかゆみスコアを指標に効果発現時間を検討した結果、本剤 20 mg はフェキソフェナジン塩酸塩 60 mg と比べ、すべての症状で効果発現が早く、本剤 20 mg の TNSS、くしゃみ及び鼻閉スコアにおける効果発現時間は、本剤 10 mg と比べ早かった（第 2.7.3.2.2.1 項）。したがって、本剤 20 mg は本剤 10 mg と比較して速効性を示し、フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg との比較から本剤 10 mg より本剤 20 mg の方が有用であると考えた。

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に、本剤 1 回 20 mg、1 日 1 回及びフェキソフェナジン塩酸塩 1 回 60 mg、1 日 2 回の 14 日間反復投与した国内臨床第 III 相試験（10055030 試験）では、主要評価項目である TNSS の期間平均変化量において、本剤 1 回 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るとともに、本剤 20 mg 1 日 1 回投与はフェキソフェナジン塩酸塩 60 mg 1 日 2 回投与と同程度の有効性を示した。また、本剤 1 回 20 mg は、投与初日の 1 時間から薬効（鼻症状の改善）を示し、フェキソフェナジン塩酸塩と比較して投与初日（Day 1）の TNSS の改善作用は強いことが示された（第 2.7.3.2.2.2 項）。本剤 20 mg の有害事象の発現割合はプラセボと差はなく、安全性はフェキソフェナジン塩酸塩と同程度であり、良好な安全性を示した（第 2.7.4.2.1.3.1.1 項）。

成人慢性蕁麻疹患者を対象に、本剤 1 回 20 又は 10 mg、1 日 1 回 14 日間反復投与した臨床試験第 II/III 相試験（10055050 試験）では、蕁麻疹症状（発斑及びかゆみ）改善作用から用量反応関係を検討した。本剤 20 及び 10 mg の蕁麻疹症状（TSS、発斑スコア、かゆみスコア、QOL、全般改善度）の改善作用はプラセボと比較して有意な差を示し、本剤 20 mg と本剤 10 mg の間に明らかな差はなかった。TSS、発斑の総合スコア並びに日中及び夜間の平均かゆみスコアを評価項目として、本剤の用量反応性を、プラセボ、本剤 10 mg、本剤 20 mg に対して線形型を表す対比係数（1, 0, -1）、中用量飽和型を表す対比係数（2, -1, -1）及び高用量飽和型を表す対比係数（1, 1, -2）を用いて検討した結果、本剤の用量反応性は中用量飽和型に近いことが示唆された（第 2.7.3.3.2.1 項及び第 2.7.6.33 項）。

臨床第 III 相長期投与試験で、通年性及び季節性アレルギー性鼻炎患者（10055040 試験）並びに慢性蕁麻疹、皮膚疾患に伴うそう痒患者（10055060 試験）に対する本剤 1 回 20 mg、1 日 1 回 12 又は 52 週間反復投与したときの鼻炎症状、蕁麻疹症状、又はそう痒症状抑制作用を検討した。本剤 20 mg は各疾患の症状を投与後早期から改善し、有効性評価期間（通年性アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴うそう痒：52 週、季節性アレルギー性鼻炎：4 週）を通じてその効果は減弱することなく持続した（第 2.7.3.2.2.3 項及び第 2.7.3.3.2.2 項）。

国内臨床第 III 相比較試験の 2 試験（10055030 試験及び 10055050 試験）を併合解析した結果、有害事象と副作用の発現割合は、本剤 20 mg はプラセボと比較していずれも同程度であったが、

本剤 10 mg は本剤 20 mg と比較していずれも高かった。本剤 20 又は 10 mg で 2%以上に発現した有害事象は鼻咽頭炎、頭痛、傾眠、口腔咽頭痛であり、いずれも本剤 20 mg に比べ本剤 10 mg で発現割合が高かったが、いずれも少数での発現であり、更に、本剤 10 mg で発現した有害事象の多くは各 1 名で発現したものであり、本剤 20 mg と本剤 10 mg で発現した有害事象に大きな違いはないと考えた（第 2.7.4.2.1.3.4.1 項）。

2) 海外臨床試験成績（参考資料）

健康成人男性を対象に、本剤 2.5～50 mg 及びセチリジン塩酸塩 10 mg を単回経口投与したときの臨床第 I 相試験（BILA459-04 試験）から、薬物動態及び抗ヒスタミン活性の用量反応関係を検討した。本剤 2.5～50 mg の薬物動態は用量依存的に増加したが、本剤 2.5, 5 及び 10 mg では投与後 24 時間の膨疹に対する抑制作用はセチリジン 10 mg よりわずかに劣ったが、本剤 20 mg はセチリジン 10 mg と同程度であった。また、本剤 50 mg の膨疹及び紅斑に対する抑制作用は、セチリジン 10 mg と同程度以上であった（第 2.7.2.3.1.2.1 項）。したがって、海外試験でも、単回投与時の抗ヒスタミン活性の十分な効果持続性を本剤 20 mg 以上で認めた。

海外臨床試験として本剤の用量反応性を検討する臨床第 II 相試験は 4 試験が実施された。季節性アレルギー性鼻炎患者を対象に、本剤 1 回 5, 10 及び 20 mg, 1 日 1 回 14 日間反復投与した試験（BILA0401/RAE 試験）、本剤 1 回 2.5, 10, 20 及び 40 mg, 1 日 1 回 14 日間反復投与した試験（BILA0701/RAE 試験）、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に、本剤 1 回 10, 20 及び 30 mg, 1 日 1 回 28 日間反復投与した試験（BILA0501/RAP 試験）、慢性特発性蕁麻疹患者を対象に、本剤 1 回 10, 20 及び 30 mg, 1 日 1 回 28 日間反復投与した試験（BILA0601/UCI 試験）であった。いずれの試験も明確な用量反応性を示すことはできなかったが、対象患者（患者選択・除外基準）、試験方法及び有効性評価方法が類似している季節性アレルギー性鼻炎を対象とした 2 試験

（BILA0401/RAE 試験, BILA0701/RAE 試験）で共通している本剤 1 回 10 及び 20 mg, 1 日 1 回 14 日間反復投与の有効性について併合解析した結果、本剤 20 mg はプラセボに対して有意な差を以て優れた効果を示したが、本剤 10 mg は有意な差を示さなかった。このことより、14 日間反復投与時の季節性アレルギー性鼻炎に対する本剤の最小有効用量は 20 mg 1 日 1 回投与であることが示された（第 5.3.5.3.5 項）。通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験（BILA0501/RAP 試験）では、主要評価項目のベースラインに対する投与 28 日目の変化量でプラセボに対して本剤（10, 20 及び 30 mg）で有意な差を認めず、変化率について本剤 10 mg でのみ有意な差を示した（第 5.3.5.1.5 項）。この試験では至適用量を決定することができなかったが、季節性と通年性で病態生理学的には類似していることから、季節性アレルギー性鼻炎を対象にした 2 試験の用量確認試験の併合解析の結果を考慮してアレルギー性鼻炎における最小有効用量は 1 日 1 回 20 mg 投与と判断された。慢性特発性蕁麻疹患者を対象とした試験（BILA0601/UCI 試験）では、主要評価項目の 0 日目の来院（ベースライン）に対する 28 日目の患者評価の TSS の変化量は、本剤（10, 20 及び 30 mg）の 3 用量すべてでプラセボに対して有意な差を示し（第 5.3.5.1.12 項）、本剤の各用量間で統計学的な違いを検出することはできなかったが、BILA 459-04 試験の抗ヒスタミン活性及び PK/PD モデルの結果から、本剤 20 mg の 1 日 1 回反復投与後の定常状態の血漿中濃度は、紅斑作用の IC₅₀（1.25 ng/mL）よりも各投与後 24 時間にわたって高く、膨疹作用の IC₅₀（5.15 ng/mL）よりも各投与後 20 時間にわたって高いことが確認されたことから（第 2.7.2.2.4.1 項）、蕁麻疹の治療における有効な治療用量として 1 日 1 回 20 mg 投与が選択された。なお、これら臨床試験で本剤 1 日 1 回 20 mg 以上の用量で、20 mg と比較して増量による効果増強が示唆される成績は得られていない。

本剤 1 回 20 mg, 1 日 1 回反復投与時の有効性と安全性を検証する臨床第 III 相比較試験（プラセボ及び実薬対照）が季節性アレルギー性鼻炎を対象として 3 試験（BILA0802/RAE 試験, BILA1003/RAE 試験, BILA1704/RAE 試験）、通年性アレルギー性鼻炎を対象として 1 試験

（BILA1503/RAP 試験）、慢性特発性蕁麻疹を対象として 1 試験（BILA2006/UCI 試験）が実施された。BILA0802/RAE 試験と BILA1503/RAP 試験では、陽性対照薬を含めて本剤とプラセボとの間に有意な差を検出することができなかったが、その他の 3 試験の検証試験でプラセボに対する優越性が検証されたことから、2009 年 2 月に欧州に申請、2010 年 9 月に 12 歳以上の季節性及び通年性アレルギー性鼻炎並びに蕁麻疹を適応とし、1 日 1 回 20 mg を用法・用量として承認され、2015 年 3 月現在、欧州 29 ヶ国を含む 90 ヶ国で承認されている。

海外試験の臨床第 II 相と第 III 相試験で本剤 1 回 20 又は 10 mg, 1 日 1 回 14 又は 28 日間反復投与されたアレルギー性鼻炎及び慢性特発性蕁麻疹患者の安全性について併合解析した結果、本剤 20 及び 10 mg の有害事象の発現割合は、それぞれ 35.6% (483/1358 名) 及び 36.1% (95/263 名)、副作用の発現割合は、それぞれ 12.7% (173/1358 名) 及び 10.7% (28/263 名) で投与群間に有意な差はなかった。最も多く発現した有害事象は頭痛及び傾眠で、本剤 20 及び 10 mg の頭痛の発現割合は、それぞれ 15.6% (212/1358 名) 及び 12.9% (34/263 名)、傾眠の発現割合は、それぞれ 4.1% (55/1358 名) 及び 2.3% (6/263 名) で、投与群間に大きな違いはなかった（第 2.7.4.2.1.3.4.2 項）。

定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report）第 7 版（2015 年 5 月 12 日作成）（第 5.3.6.2 項）までに累計約 〇〇万人の患者に投与されており、海外において大規模な安全性データベースを有する。

以上のことから、本剤 1 回 10 mg と 20 mg の用量反応関係は明確ではないものの、以下の点を考慮し本剤の用量を、「通常、成人にはビラスチンとして 1 回 20 mg」とした。

- ・ 本剤 20 mg 単回投与時の抗ヒスタミン活性は本剤 10 mg より効果発現が早く、持続性がある
- ・ 国内臨床第 II 相試験（10055020 試験）結果から、本剤 20 mg は本剤 10 mg と比較して速効性を示し、フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg との比較から本剤 10 mg より本剤 20 mg の方が有用であると考えられる
- ・ 国内外の臨床第 III 相比較試験で本剤 1 回 20 mg, 1 日 1 回投与のアレルギー性鼻炎、慢性蕁麻疹に対する有効性及び安全性が示されている
- ・ 安全性に本剤 20 mg と本剤 10 mg の間にほとんど差がなく、本剤 10 mg を選択する必然性はないと考えられる
- ・ 本剤 1 回 20 mg, 1 日 1 回の長期投与試験で安全性及び有効性が確認できている
- ・ 海外臨床試験で、本剤 20 mg の脳内ヒスタミン H_1 受容体占有率、中枢神経系へ影響、QT/QTc への影響、薬物相互作用等について検討され、安全性が確認されている
- ・ 海外臨床試験で、本剤 1 日 1 回 20 mg 以上の用量で、本剤 20 mg と比較して増量による有効性に関する効果増強が示唆される成績は得られていない
- ・ 海外での承認用量は本剤 1 回 20 mg である。海外において大規模な安全性データベースを有し、海外市販後で本剤 20 mg の安全性が確認されている
- ・ アレルギー性鼻炎と蕁麻疹で同じ用量を設定することで、医療現場の混乱を未然に防ぐことができる
- ・ 「症状により、適宜減量できる」用法を設定することで、本剤 1 回 10 mg, 1 日 1 回にも対応できることから、患者の症状に応じた処方が可能である*

*：申請後，独立行政法人医薬品医療機器総合機構による審査の過程において，申請した用法・用量の「症状により，適宜減量する」が削除された．

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）及びその設定根拠を以下に示した。

使用上の注意（案）		設定根拠																																
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者		1. 医薬品の一般的な注意事項として記載した.																																
【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 中等度又は重度の腎機能障害患者〔本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある（「薬物動態」の項参照）. 〕 2. 重要な基本的注意 (1)本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、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. (2)本剤の使用により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.		腎機能低下被験者に対する本剤の薬物動態を検討した海外臨床試験の結果をもとに設定した.																																
3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>エリスロマイシン、ジルチアゼム</td><td>本剤の血漿中濃度を上昇させるとの報告がある（「薬物動態」の項参照）.</td><td>P 糖蛋白の阻害による本剤の吸収率の増加に起因すると推定される.</td></tr></table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	エリスロマイシン、ジルチアゼム	本剤の血漿中濃度を上昇させるとの報告がある（「薬物動態」の項参照）.	P 糖蛋白の阻害による本剤の吸収率の増加に起因すると推定される.	(1)「鼻アレルギー診療ガイドライン-通年性鼻炎と花粉症-2013 年版（改訂第 7 版）」を参考として設定した. (2)不適切な長期投与が行われることがないように設定した.																										
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																
エリスロマイシン、ジルチアゼム	本剤の血漿中濃度を上昇させるとの報告がある（「薬物動態」の項参照）.	P 糖蛋白の阻害による本剤の吸収率の増加に起因すると推定される.																																
4. 副作用 国内臨床試験において、675 例中 16 例（2.4%）に副作用が報告された. 主な副作用は、眠気 4 例（0.6%）、口渇及び頭痛が各 2 例（0.3%）であった（承認時）.		国内臨床試験のうち、第 II/III 相試験の 4 試験（10055030 試験～10055060 試験）で本剤 20 mg を投与した患者 675 名で発現した副作用に基づき、発現割合が 2 名以上の副作用を記載した.																																
次の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、必要に応じて、休薬等の適切な処置を行うこと. <table><tr><th>分類</th><th>頻度</th><th>1%未満</th><th>頻度不明^{注 1)}</th></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>眠気、頭痛</td><td>めまい、不眠、不安</td></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td>口渇、下痢、腹痛</td><td>胃不快感、口内乾燥、消化不良、胃炎、悪心</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td>右脚ブロック、洞性不整脈、心電図 QT 延長、心電図異常、頻脈、動悸</td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>AST(GOT)上昇、γ-GTP 上昇</td><td>ALT(GPT)上昇</td></tr><tr><td>腎臓</td><td></td><td></td><td>血中クレアチニン上昇</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td>鼻乾燥</td><td>呼吸困難、鼻部不快感</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td></td><td>そう痒症、耳鳴、発熱、体重増加、トリグリセリド上昇、無力症、口腔ヘルペス、食欲亢進、疲労</td></tr></table>		分類	頻度	1%未満	頻度不明 ^{注 1)}	精神神経系		眠気、頭痛	めまい、不眠、不安	消化器		口渇、下痢、腹痛	胃不快感、口内乾燥、消化不良、胃炎、悪心	循環器			右脚ブロック、洞性不整脈、心電図 QT 延長、心電図異常、頻脈、動悸	肝臓		AST(GOT)上昇、 γ -GTP 上昇	ALT(GPT)上昇	腎臓			血中クレアチニン上昇	呼吸器		鼻乾燥	呼吸困難、鼻部不快感	その他			そう痒症、耳鳴、発熱、体重増加、トリグリセリド上昇、無力症、口腔ヘルペス、食欲亢進、疲労	国内臨床試験のうち、第 II/III 相試験の 4 試験（10055030 試験～10055060 試験）で本剤 20 mg を投与した患者 675 名に発現した副作用及び海外の SPC に記載されている副作用に基づき記載した.
分類	頻度	1%未満	頻度不明 ^{注 1)}																															
精神神経系		眠気、頭痛	めまい、不眠、不安																															
消化器		口渇、下痢、腹痛	胃不快感、口内乾燥、消化不良、胃炎、悪心																															
循環器			右脚ブロック、洞性不整脈、心電図 QT 延長、心電図異常、頻脈、動悸																															
肝臓		AST(GOT)上昇、 γ -GTP 上昇	ALT(GPT)上昇																															
腎臓			血中クレアチニン上昇																															
呼吸器		鼻乾燥	呼吸困難、鼻部不快感																															
その他			そう痒症、耳鳴、発熱、体重増加、トリグリセリド上昇、無力症、口腔ヘルペス、食欲亢進、疲労																															
注 1) 海外臨床試験のみで報告された副作用は頻度不明とした.																																		
5. 高齢者への投与 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		一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、状態に注意しな																																

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ので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。	がら投与することが必要と考えられるため設定した。
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。] (2)授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。]	(1) 妊娠中の本剤投与に関する安全性が確立されていないことから設定した。 (2) ラットを用いた動物実験で、乳汁中への移行が報告されていることから設定した。
7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性及び安全性は確立していない。（国内での使用経験がない。）	国内臨床試験は小児等の使用経験がないことから設定した。
8. 臨床検査結果に及ぼす影響 本剤は、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が望ましい。	本剤はアレルギー皮内反応を抑制することから、臨床検査結果に影響を及ぼす可能性を考慮し設定した。
9. 過量投与 徴候、症状：海外において過量投与（220 mg の単回投与又は 200 mg の 7 日間投与）により、めまい、頭痛及び悪心が報告されている。 処置：本剤に対する解毒剤は知られていない。過量投与が行われた場合には、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、対症療法等の適切な処置を行うこと。	本剤の過量投与に対する解毒剤は知られていない。そのため、過量投与が行われた場合には症状に応じた対症療法等の適切な処置を行う必要があることから設定した。
10. 適用上の注意 薬剤交付時：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報告されている。]	本剤は PTP 包装品であるため、通知「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）に基づき設定した。

1.8.5 参考文献

1. Simons FE. Advances in H₁-antihistamines. N Engl J Med. 2004;351:2203-2217. (第 5.4.19 項)
2. 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—2013 年版 (改訂第 7 版). 東京: ライフ・サイエンス; 2013. p.34-63. (第 5.4.3 項)
3. Ständer S, Raap U, Weisshaar E, Schmelz M, Mettang T, Handwerker H, et al. Pathogenesis of pruritus. J Dtsch Dermatol Ges. 2011;9:456-463. (第 5.4.57 項)
4. Weisshaar E, Kucenic MJ, Fleischer AB Jr. Pruritus: a review. Acta Derm Venereol Suppl. 2003;213:5-32. (第 5.4.58 項)
5. 日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン作成委員会. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン. 日皮会誌. 2009 ; 119 : 1515-1534. (第 5.4.5 項)
6. 佐藤貴浩, 横関博雄, 片山一朗, 室田浩之, 戸倉新樹, 朴紀央, 他. 慢性痒疹診療ガイドライン. 日皮会誌. 2012 ; 122 : 1-16. (第 5.4.6 項)
7. 佐藤貴浩, 横関博雄, 片山一朗, 室田浩之, 戸倉新樹, 朴紀央, 他. 汎発性皮膚掻痒症診療ガイドライン. 日皮会誌. 2012 ; 122 : 267-280. (第 5.4.7 項)
8. 川島眞, 中川秀巳, 原田昭太郎. 湿疹・皮膚炎群に対する塩酸フェキソフェナジンの有効性および安全性の検討. 臨床医薬. 2002 ; 18 : 297-317. (第 5.4.66 項)
9. 川島眞, 中川秀巳, 原田昭太郎. 皮膚掻痒症に対する塩酸フェキソフェナジンの有効性および安全性の検討. 臨床医薬. 2002 ; 18 : 319-334. (第 5.4.67 項)
10. 久木田淳, 原田昭太郎, 大河原章, 高橋誠, 田上八朗, 石川英一, 他. WAL801CL (epinastine) 錠の湿疹・皮膚炎群, 痒疹群および皮膚掻痒症に対する臨床試験. 臨床医薬. 1992 ; 8 : 73-86. (第 5.4.68 項)
11. 久木田淳, 原田昭太郎, 吉田彦太郎, 石橋康正, 新村真人, 山本昇壯, 他. LAS-90 の掻痒性皮膚疾患 (湿疹・皮膚炎群, 痒疹群および皮膚掻痒症) に対する臨床試験. 臨床医薬. 1994 ; 10 : 73-88. (第 5.4.69 項)
12. 久木田淳, 原田昭太郎, 大河原章, 高橋誠, 田上八朗, 石橋康正, 他. 掻痒性皮膚疾患に対する Loratadine の臨床的有用性の検討. 臨床医薬. 1990 ; 6 : 2443-2456. (第 5.4.70 項)
13. 吉田彦太郎, 大河原章, 石橋康正, 原田昭太郎, 今村貞夫, 山本昇壯, 他. セチリジンの湿疹・皮膚炎群, 痒疹群および皮膚掻痒症に対する臨床試験. 基礎と臨床. 1994 ; 28 : 2147-2162. (第 5.4.71 項)
14. 西山茂夫, 岡本昭二, 石橋康正, 西川武二, 西岡清. KW-4679 (塩酸オロパタジン) 錠の掻痒性皮膚疾患に対する臨床試験. 臨床医薬. 1996 ; 12 : 1615-1640. (第 5.4.72 項)
15. 石橋康正, 原田昭太郎, 新村真人, 川島眞, 山本昇壯, 吉田彦太郎. TAU-284 (ベシル酸ベトタスチン) の湿疹・皮膚炎群, 痒疹群および皮膚掻痒症に対する臨床評価. 臨床医薬. 1997 ; 13 : 1383-1400. (第 5.4.73 項)
16. 森田栄伸. 抗ヒスタミン薬の薬物動態の特性を生かした使い分けは可能か? : 宮地良樹 編集. 抗ヒスタミン薬～達人の処方箋 Rx～. 東京: メディカルレビュー社; 2013. p. 114-115. (第 5.4.74 項)

ビラノア錠 20 mg

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報 及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

大鵬薬品工業株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

1.9.1.1 ビラスチン

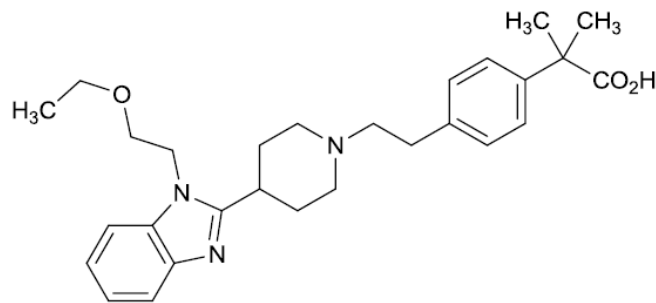
平成 27 年 10 月 5 日付薬生審査発 1005 第 1 号により通知された。

日本名：ビラスチン

英 名：Bilastine

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

構造式：



1.9.2 INN

1.9.2.1 Bilastine

bilastine

p-[2-[4-[1-(2-ethoxyethyl)-2-benzimidazolyl]piperidino]ethyl]- α -methylhydratropic acid

【WHO Drug Information, Vol.14, No.3, 2000, r-INN:List 44, P187】

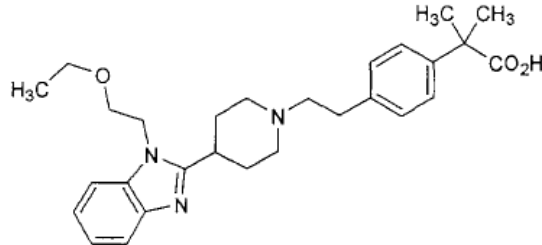
ビラノア錠 20 mg

**第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報
及び添付文書に関する情報**

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

大鵬薬品工業株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	2-[4-(2-{4-[1-(2-エトキシエチル)-1 <i>H</i> -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（別名　ビラスチン）及びその製剤				
構造式					
効能・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・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．				
劇薬等の指定					
市販名及び有効成分・分量	原体：ビラスチン 製剤：ビラノア錠 20 mg（1錠中にビラスチン 20 mg 含有）				
毒性	単回投与（経口・静脈内）				
	動物種	投与経路	LD ₅₀ （mg/kg/day）	概略の致死量	
	マウス	経口	雌雄共に 5000 を超える	－	
	ラット	経口	雌雄共に 2000 を超える	－	
	マウス	静脈内	雄：32.09 雌：算出不能 雌雄合わせた LD ₅₀ ：33.22	雄：30 mg/kg 雌：40 mg/kg	
	ラット	静脈内	雌雄合わせた LD ₅₀ ：45～75	雄：75 mg/kg 雌：60 mg/kg	
	反復投与（混餌・経口）				
	動物種	投与期間	投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)	主な所見
	マウス	14 日間	0, 500, 1000, 2000	2000	肝重量増加，肝細胞肥大
	マウス	13 週間	0, 500, 1000, 2000	2000	肝重量増加，肝細胞肥大
	ラット	14 日間	0, 200, 1000, 2000	2000	肝細胞肥大，甲状腺濾胞肥大/過形成
	ラット	28 日間	0, 75, 150, 300, 1000	300	流涎，コレステロール・リン脂質・尿量の増加
	ラット	13 週間	0, 75, 275, 75	75	流涎，ヘマトクリット

			1000		ト値・平均赤血球容積・カルシウム濃度の減少, 平均赤血球ヘモグロビン濃度・平均赤血球ヘモグロビン量の増加, 甲状腺・腎重量の増加																									
	ラット	26 週間	0, 75, 275, 1000	275	流涎, 血中総ビリルビンの増加, 尿中尿酸結晶の出現, 甲状腺重量の増加, 肝細胞肥大, 甲状腺濾胞過形成																									
	イヌ	4 週間	300 , 600 , 900, 1600	算出せず	流涎, 摂餌量・体重の減少, 嘔吐, 尿中蛋白, ALT・AST・尿素窒素の高値																									
	イヌ	28 日間	0, 60, 300, 1500	60	流涎, 摂餌量・体重増加量の減少, 嘔吐, 軟便, 下痢, 糸球体内皮細胞腫大																									
	イヌ	13 週間	0, 40, 200, 1000	40	流涎, 摂餌量・体重の減少, 嘔吐, 軟便, 下痢																									
	イヌ	52 週間	0, 20, 125, 800	125	流涎, 嘔吐, 自発運動量の減少, 摂餌量・体重増加量の減少, 好中球数の増加, QT・QT _C の延長, 精子の形態及び運動性の異常																									
副作用	国内臨床試験における副作用発現率は 3.2% (25/775 例) であった。 <table><tr><td>副作用の種類</td><td>例数</td><td rowspan="6">等</td><td>臨床検査値異常の種類</td><td>例数</td></tr><tr><td>傾眠</td><td>6</td><td>尿中蛋白陽性</td><td>2</td></tr><tr><td>口渇</td><td>3</td><td>血中ビリルビン増加</td><td>1</td></tr><tr><td>倦怠感</td><td>2</td><td>γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加</td><td>1</td></tr><tr><td>頭痛</td><td>2</td><td>白血球数増加</td><td>1</td></tr><tr><td colspan="4"></td></tr></table>					副作用の種類	例数	等	臨床検査値異常の種類	例数	傾眠	6	尿中蛋白陽性	2	口渇	3	血中ビリルビン増加	1	倦怠感	2	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	頭痛	2	白血球数増加	1				
副作用の種類	例数	等	臨床検査値異常の種類	例数																										
傾眠	6		尿中蛋白陽性	2																										
口渇	3		血中ビリルビン増加	1																										
倦怠感	2		γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1																										
頭痛	2		白血球数増加	1																										
会社	大鵬薬品工業株式会社																													

ビラノア錠 20 mg

**第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報
及び添付文書に関する情報**

1.12 添付資料一覧

大鵬薬品工業株式会社

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬

CTD No.- 資料番号	著 者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
3.2.S.1.1		名称	—	—	評価
3.2.S.1.2		構造	—	—	評価
3.2.S.1.3		一般特性	FAES FARMA, S.A. (スペイン)	—	評価
3.2.S.2.1		製造業者	—	—	評価
3.2.S.2.2		製造方法及びプロセス・コントロール	—	—	評価
3.2.S.2.3		原材料の管理	—	—	評価
3.2.S.2.4		重要工程及び重要中間体の管理	—	—	評価
3.2.S.2.5		プロセス・バリデーション／プロセス評価	—	—	評価
3.2.S.2.6		製造工程開発の経緯	—	—	評価
3.2.S.3.1		構造その他特性の解明	FAES FARMA, S.A. (スペイン)	—	評価
3.2.S.3.2		不純物	FAES FARMA, S.A. (スペイン)	—	評価
3.2.S.4.1		規格及び試験方法	FAES FARMA, S.A. (スペイン)	—	評価
3.2.S.4.2		試験方法（分析方法）	FAES FARMA, S.A. (スペイン)	—	評価
3.2.S.4.3		試験方法（分析方法）のバリデーション	FAES FARMA, S.A. (スペイン)	—	評価
3.2.S.4.4		ロット分析	FAES FARMA, S.A. (スペイン)	—	評価
3.2.S.4.5		規格及び試験方法の妥当性	FAES FARMA, S.A. (スペイン)	—	評価
3.2.S.5		標準品又は標準物質	FAES FARMA, S.A. (スペイン)	—	評価
3.2.S.6		容器及び施栓系	—	—	評価
3.2.S.7.1		安定性のまとめ及び結論	FAES FARMA, S.A. (スペイン)	—	評価
3.2.S.7.2		承認後の安定性試験計画の作成及び実施	FAES FARMA, S.A. (スペイン)	—	評価
3.2.S.7.3		安定性データ	FAES FARMA, S.A. (スペイン)	—	評価

3.2.P 製剤

CTD No.- 資料番号	著 者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
3.2.P.1		製剤及び処方	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所	—	評価
3.2.P.2.1.1		原薬	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所	—	評価
3.2.P.2.1.2		添加剤	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所	—	評価
3.2.P.2.2.1		製剤設計	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所	—	評価
3.2.P.2.2.2		過量仕込み	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所	—	評価
3.2.P.2.2.3		物理的・化学的及び生物学的性質	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所	—	評価
3.2.P.2.3		製造工程の開発の経緯	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所	—	評価
3.2.P.2.4		容器及び施栓系	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所	—	評価
3.2.P.2.5		微生物学的観点からみた特徴	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所	—	評価
3.2.P.2.6		溶解液や使用時の容器／用具との適合性	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所	—	評価
3.2.P.2.7			大鵬薬品工業株式会社 分析科学研究所 [redacted]	—	評価
3.2.P.3.1		製造者	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所	—	評価
3.2.P.3.2		製造処方	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所	—	評価
3.2.P.3.3		製造工程及びプロセス・コントロール	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所	—	評価
3.2.P.3.4		重要工程及び重要中間体の管理	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所	—	評価
3.2.P.3.5		プロセス・バリデーション／プロセス評価	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所	—	評価
3.2.P.4		添加剤の管理	大鵬薬品工業株式会社 分析科学研究所	—	評価
3.2.P.5.1		規格及び試験方法	大鵬薬品工業株式会社 分析科学研究所	—	評価
3.2.P.5.2		試験方法（分析方法）	大鵬薬品工業株式会社 分析科学研究所	—	評価
3.2.P.5.3.1		[redacted]の分析法バリデーション	大鵬薬品工業株式会社 分析科学研究所 [redacted]	—	評価
3.2.P.5.3.2		[redacted]の分析法バリデーション	大鵬薬品工業株式会社 分析科学研究所 [redacted]	—	評価
3.2.P.5.3.3		[redacted]の分析法バリデーション	大鵬薬品工業株式会社 分析科学研究所 [redacted]	—	評価
3.2.P.5.3.4		[redacted]の分析法バリデーション	大鵬薬品工業株式会社 分析科学研究所 [redacted]	—	評価

CTD No.- 資料番号	著 者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
3.2.P.5.3.5	■■■■■	■■■■■の分析法バリデーション	大鵬薬品工業株式会社 分析科学研究所 ■■■■■	—	評価
3.2.P.5.3.6	■■■■■	■■■■■の分析法バリデーション	大鵬薬品工業株式会社 分析科学研究所 ■■■■■	—	評価
3.2.P.5.3.7	■■■■■	■■■■■の分析法バリデーション	大鵬薬品工業株式会社 分析科学研究所 ■■■■■	—	評価
3.2.P.5.4.1	■■■■■	ロット分析■■■■■	大鵬薬品工業株式会社 分析科学研究所 ■■■■■	—	評価
3.2.P.5.4.2	■■■■■	ロット分析■■■■■	大鵬薬品工業株式会社 分析科学研究所		評価
3.2.P.5.5	■■■■■	不純物の特性	大鵬薬品工業株式会社 分析科学研究所 ■■■■■	—	評価
3.2.P.5.6	■■■■■	規格及び試験方法の妥当性	大鵬薬品工業株式会社 分析科学研究所 ■■■■■	—	評価
3.2.P.6	■■■■■	標準品又は標準物質	大鵬薬品工業株式会社 分析科学研究所	—	評価
3.2.P.7	■■■■■	容器及び施栓系	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所	—	評価
3.2.P.8.1	■■■■■	安定性のまとめ及び結論	大鵬薬品工業株式会社 分析科学研究所 ■■■■■	—	評価
3.2.P.8.2	■■■■■	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	大鵬薬品工業株式会社 分析科学研究所	—	評価
3.2.P.8.3.1	■■■■■	長期保存試験■■■■■	大鵬薬品工業株式会社 分析科学研究所 ■■■■■	—	評価
3.2.P.8.3.2	■■■■■	加速試験■■■■■	大鵬薬品工業株式会社 分析科学研究所 ■■■■■	—	評価
3.2.P.8.3.3	■■■■■	苛酷試験（熱）■■■■■	大鵬薬品工業株式会社 分析科学研究所 ■■■■■	—	評価
3.2.P.8.3.4.1	■■■■■	苛酷試験（熱及び湿度）■■■■■ ■■■■■	大鵬薬品工業株式会社 分析科学研究所 ■■■■■	—	評価

CTD No.- 資料番号	著 者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
3.2.P.8.3.4.2	■■■■■	苛酷試験（熱及び湿度）■■■■■ ■■■■■	大鵬薬品工業株式会社 分析科学研究所 ■■■■■	—	評価
3.2.P.8.3.5	■■■■■	苛酷試験（光）■■■■■	大鵬薬品工業株式会社 分析科学研究所 ■■■■■	—	評価
3.2.P.8.3.6	■■■■■	■■■■■	大鵬薬品工業株式会社 分析科学研究所 ■■■■■	—	評価
3.2.P.8.3.7	■■■■■	■■■■■	大鵬薬品工業株式会社 分析科学研究所 ■■■■■	—	評価
3.2.P.8.3.8	■■■■■	ビラノア錠 20 mg の安定性試験■■■■■	大鵬薬品工業株式会社 分析科学研究所	—	評価
3.2.P.8.3.9	■■■■■	ビラノア錠 20 mg の安定性試験■■■■■	大鵬薬品工業株式会社 分析科学研究所	—	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No.	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.1.1.1	Luis Labeaga	F96221BM. B08	Affinity of the compound F-96221-BM for H ₁ histamine receptors in the guinea pig cerebellum.	Report: [REDACTED] Anexo: [REDACTED]	FAES FARMA (Spain)	Drugs R D. 2005;6(6):371-3 84	評価
4.2.1.1.2	[REDACTED]	6517	<i>In vitro</i> pharmacology: Human H ₁ receptor - Study of F-96221-BM1 -.	[REDACTED] ~ [REDACTED]	[REDACTED] (France)	Drugs R D. 2005;6(6):371-3 84	評価
4.2.1.1.3	Reyes Corcóstegui	F96221BMC. A01	F-96221-BM: H ₁ histamine receptor antagonistic activity in the guinea pig ileum. Comparative study with cetirizine.	Report: [REDACTED] Anexo: [REDACTED]	FAES FARMA (Spain)	Drugs R D. 2005;6(6):371-3 84	評価
4.2.1.1.4	Reyes Corcóstegui	F96221BMC. A07	F-96221-BM: Effect on the contractions induced by histamine in the isolated guinea pig trachea. Comparative study with cetirizine.	Report: [REDACTED] Anexo: [REDACTED]	FAES FARMA (Spain)	Drugs R D. 2005;6(6):371-3 84	評価
4.2.1.1.5	Reyes Corcóstegui	F96221BMC. A16	F-96221-BM: Schultz-Dale reaction in the isolated guinea pig ileum. Comparison with cetirizine and fexofenadine.	Report: [REDACTED]	FAES FARMA (Spain)	Drugs R D. 2005;6(6):371-3 84	評価
4.2.1.1.6	Luis Labeaga	F96221BM. A50	Activity of the compound F-96221-BM on the increment in cutaneous capillary permeability induced by histamine in the rat.	Report: [REDACTED] Anexo1: [REDACTED] Anexo2: [REDACTED]	FAES FARMA (Spain)	Drugs R D. 2006;7(4):219-2 31	評価
4.2.1.1.7	Luis Labeaga	F96221BM. A57	Activity of the compound F-96221-BM on the increment in cutaneous capillary permeability induced by histamine in the rat. Time-response relationship.	Report: [REDACTED]	FAES FARMA (Spain)	Drugs R D. 2006;7(4):219-2 31	評価

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No.	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.1.1.8	Luis Labeaga	F96221BM. A30	Activity of the compound F-96221-BM intravenously administered on the histamine-induced bronchospasm in the anaesthetised guinea pig.	Report: [REDACTED]	FAES FARMA (Spain)	Drugs R D. 2006;7(4):219-2 31	評価
4.2.1.1.9	Reyes Corcóstegui	F96221BMC. A34	F-96221-BM: Effect on microvascular extravasation induced by histamine in the guinea pig trachea. Comparison with cetirizine and fexofenadine.	Report: [REDACTED]	FAES FARMA (Spain)	Drugs R D. 2006;7(4):219-2 31	評価
4.2.1.1.10	Reyes Corcóstegui	F96221BMC. A66	F-96221-BM: Protection against the lethality induced by histamine in the guinea pig. A comparative study with cetirizine.	Report: [REDACTED] Anexo : [REDACTED]	FAES FARMA (Spain)	Drugs R D. 2006;7(4):219-2 31	評価
4.2.1.1.11	Reyes Corcóstegui	F96221BMC. A73	Arthus reaction: Effect of F-96221-BM. (Type III hypersensitivity).	Report: [REDACTED]	FAES FARMA (Spain)	Drugs R D. 2006;7(4):219-2 31	評価
4.2.1.1.12	Reyes Corcóstegui	F96221BMC. A61	F-96221-BM: Effect on the contact dermatitis induced by oxazolone in the mouse ear. Comparative study with cetirizine and fexofenadine. (Type IV hypersensitivity).	Report: [REDACTED]	FAES FARMA (Spain)	Drugs R D. 2006;7(4):219-2 31	評価
4.2.1.1.13	Reyes Corcóstegui	F96221BMC. A71	Active cutaneous anaphylaxis Ig-G dependent in the mouse ear.	Report: [REDACTED]	FAES FARMA (Spain)	Drugs R D. 2006;7(4):219-2 31	評価
4.2.1.1.14	Reyes Corcóstegui	F96221BMC. A72	Active cutaneous anaphylaxis Ig-E dependent in the mouse ear.	Report: [REDACTED]	FAES FARMA (Spain)	Drugs R D. 2006;7(4):219-2 31	評価
4.2.1.1.15	Luis Labeaga	F96221BM. A52	Activity of the compound F-96221-BM on the increment in cutaneous capillary permeability induced by passive cutaneous anaphylactic reaction (IgE-dependent) in rat sensitized with anti-ovalbumin homologous serum.	Report: [REDACTED]	FAES FARMA (Spain)	Drugs R D. 2006;7(4):219-2 31	評価
4.2.1.1.16	Reyes Corcóstegui	F96221BMC. A74	F-96221-BM: Passive cutaneous anaphylaxis induced by a monoclonal Ig-E anti-DNP antibody in the rat.	Report: [REDACTED]	FAES FARMA (Spain)	Drugs R D. 2006;7(4):219-2 31	評価

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No.	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.1.1.17	Reyes Corcóstegui	F96221BMC. A58	F-96221-BM: Protection against lethal shock induced by the compound 48/80 in the rat. Comparative study with cetirizine.	Report: [REDACTED] Anexo: [REDACTED]	FAES FARMA (Spain)	Drugs R D. 2006;7(4):219-231	評価
4.2.1.1.18	Luis Labeaga	F96221BM. A69	Activity of the compound F-96221-BM on the increment in cutaneous capillary permeability induced by compound 48/80 in the rat.	Report: [REDACTED] Anexo: [REDACTED]	FAES FARMA (Spain)	Drugs R D. 2006;7(4):219-231	評価

4.2.1.2 副次的薬理試験

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No.	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.1.2.1	—	132041	Profiling Screen Data Report.	Report: [REDACTED]	[REDACTED] (Taiwan)	Drugs R D. 2005;6(6):371-384	参考
4.2.1.2.2	Reyes Corcóstegui	F96221BMC. V00	F-96221-BM: Study of the H ₂ antihistamine activity in the guinea pig right atrium stimulated with dimaprit. Comparative study with cetirizine.	Report: [REDACTED] Anexo: [REDACTED]	FAES FARMA (Spain)	Drugs R D. 2005;6(6):371-384	評価
4.2.1.2.3	Reyes Corcóstegui	F96221BMC. N05	F-96221-BM: Study of "in vitro" H ₃ histamine receptor affinity. Comparison with cetirizine.	Report: [REDACTED] Anexo: [REDACTED]	FAES FARMA (Spain)	Drugs R D. 2005;6(6):371-384	評価
4.2.1.2.4	[REDACTED]	11279	In vitro pharmacology: Human H ₄ receptor binding assay. - Study of F-96221-BM1 -.	[REDACTED] ~ [REDACTED]	[REDACTED] (France)	—	評価
4.2.1.2.5	[REDACTED]	[REDACTED] 01	Pharmacological activity of bilastine at cholinergic muscarinic receptors.	Report: [REDACTED]	[REDACTED] (USA)	—	参考
4.2.1.2.6	Reyes Corcóstegui	F96221BMC. V12	F-96221-BM: Effect on the contractions induced by serotonin in the caudal artery of the rat. Comparative study with cetirizine and ketanserine.	Report: [REDACTED] Anexo: [REDACTED]	FAES FARMA (Spain)	Drugs R D. 2005;6(6):371-384	評価

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No.	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.1.2.7	Reyes Corcóstegui	F96221BMC. V03	F-96221-BM: Effect on the contractions induced by noradrenaline in the rabbit thoracic aorta. Comparative study with cetirizine.	Report: [REDACTED]	FAES FARMA (Spain)	Drugs R D. 2005;6(6):371-3 84	評価
4.2.1.2.8	Reyes Corcóstegui	F96221BMC. A03	F-96221-BM: Inhibition of the contractions induced by acetylcholine in the isolated guinea pig ileum. M ₃ anticholinergic activity.	Report: [REDACTED] Anexo: [REDACTED]	FAES FARMA (Spain)	Drugs R D. 2005;6(6):371-3 84	評価
4.2.1.2.9	Reyes Corcóstegui	F96221BMC. A04	F-96221-BM: Inhibition of the contractions induced by calcium in the guinea pig ileum. Comparison with cetirizine.	Report: [REDACTED] Anexo: [REDACTED]	FAES FARMA (Spain)	Drugs R D. 2005;6(6):371-3 84	評価
4.2.1.2.10	Reyes Corcóstegui	F96221BMC. A05	F-96221-BM: Inhibition of the contractions induced by bradykinin in the isolated guinea pig ileum.	Report: [REDACTED] Anexo: [REDACTED]	FAES FARMA (Spain)	Drugs R D. 2005;6(6):371-3 84	評価
4.2.1.2.11	Reyes Corcóstegui	F96221BMC. A11	F-96221-BM: Antagonism of β_2 receptors in the isolated guinea pig trachea. Comparative study with cetirizine, fexofenadine and propranolol.	Report: [REDACTED]	FAES FARMA (Spain)	Drugs R D. 2005;6(6):371-3 84	評価
4.2.1.2.12	Reyes Corcóstegui	F96221BMC. A14	F-96221-BM: Effect on the contractions induced by leukotriene D ₄ in the isolated guinea pig trachea. Comparative study with cetirizine, fexofenadine and the compound LY171883.	Report: [REDACTED]	FAES FARMA (Spain)	Drugs R D. 2005;6(6):371-3 84	評価
4.2.1.2.13	Luis Labeaga	F96221BM. A51	Activity of the compound F-96221-BM on the increase in cutaneous capillary permeability induced by serotonin in the rat.	Report: [REDACTED] Anexo: [REDACTED]	FAES FARMA (Spain)	Drugs R D. 2006;7(4):219-2 31	評価
4.2.1.2.14	Luis Labeaga	F96221BM. A53	Activity of the compound F-96221-BM on the increase of cutaneous capillary permeability induced by bradykinin in the rat.	Report: [REDACTED] Anexo: [REDACTED]	FAES FARMA (Spain)	Drugs R D. 2006;7(4):219-2 31	評価
4.2.1.2.15	[REDACTED]	F96221BMC. D30	F-96221-BM: Effect on the gastric hypersecretion induced by histamine in the anaesthetised rat. Comparative study with cetirizine and ranitidine.	Report: [REDACTED]	FAES FARMA (Spain)	—	評価

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No.	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.1.2.16		F96221BMC. D31	F-96221-BM: Effect on the gastric hypersecretion induced by carbachol in the anaesthetized rat. Comparative study with cetirizine and pirenzepine.	Report:	FAES FARMA (Spain)	—	評価

4.2.1.3 安全性薬理試験

4.2.1.3.1 心血管系

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No.	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.1.3.1.1		F96221BMC. V01	F-96221-BM: Effect on inotropism in the electrically stimulated left atrium of the guinea pig.	Report:	FAES FARMA (Spain)	—	参考
4.2.1.3.1.2		F96221BMC. V11	F-96221-BM: Effect on chronotropism of spontaneous beating of the right guinea pig atrium.	Report: Anexo:	FAES FARMA (Spain)	—	参考
4.2.1.3.1.3		F96221BM	Direct effects of F-96221-BM on human cloned potassium channels involved in cardiac repolarization.	Report:	 (Spain)	—	参考
4.2.1.3.1.4		A0781	Bilastine: Effect on hERG tail currents recorded from stably transfected HEK293 cells.	～	 (Switzerland)	—	評価
4.2.1.3.1.5		01	F-96221-BM1, cetirizine, fexofenadine and desloratadine: <i>In vitro</i> effect on HERG current (I _{kr}) expressed in human embryonic kidney (HEK) cells.	Report:	 (USA)	—	参考
4.2.1.3.1.6		F96221BM. V39	Activity of the compound F-96221-BM intravenously administered on the electrocardiogram of anaesthetised guinea pig.	Report:	FAES FARMA (Spain)	—	参考
4.2.1.3.1.7		5121	Cardiovascular effects of the antihistamine compound F-96221-BM, after oral administration in conscious dogs using telemetry.	～	 (France)	—	評価

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No.	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.1.3.1.8	■■■■■	V5822	Cardiovascular safety pharmacology study with F-96221-BM1 in telemetrised Beagle dogs.	■■■■■～■■■■■	■■■■■ (Netherlands)	—	評価

4.2.1.3.2 中枢神経系

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No.	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.1.3.2.1	■■■■■	667071	Evaluation of the effect of F-96221-BM1 on the modified Irwin screen test in the rat.	■■■■■～■■■■■	■■■■■ (UK)	—	評価
4.2.1.3.2.2	■■■■■	F96221BM. C37	F-96221-BM: Pharmacological safety. Effect on the exploratory activity (Hole Board Test) in the mouse.	Report: ■■■■■	FAES FARMA (Spain)	—	参考
4.2.1.3.2.3	■■■■■	F96221BM. C54	F-96221-BM: Effect on motor co-ordination (Rota-Rod Assay) in the mouse.	Report: ■■■■■	FAES FARMA (Spain)	—	参考
4.2.1.3.2.4	■■■■■	F96221BM. C52	F-96221-BM: Pharmacological safety. Effect on the spontaneous motor activity in the mouse.	Report: ■■■■■	FAES FARMA (Spain)	—	参考
4.2.1.3.2.5	■■■■■	F96221BM. C50	F-96221-BM: Pharmacological safety. Effect on the spontaneous motor activity in the rat.	Report: ■■■■■	FAES FARMA (Spain)	—	参考
4.2.1.3.2.6	■■■■■	F96221BM. C77	F-96221-BM. Effect against the convulsions induced by pentamethylentetrazole in the mouse.	Report: ■■■■■	FAES FARMA (Spain)	—	参考
4.2.1.3.2.7	■■■■■	F96221BM. C80	F-96221-BM: Effect against the convulsions induced by maximal electric shock in the mouse.	Report: ■■■■■	FAES FARMA (Spain)	—	参考
4.2.1.3.2.8	■■■■■	F96221BM. C93	F-96221-BM: Effect on narcosis induced by diazepam in the mouse.	Report: ■■■■■	FAES FARMA (Spain)	—	参考
4.2.1.3.2.9	■■■■■	F96221BM. C56	F-96221-BM: Effect on narcosis induced by ethanol in the mouse.	Report: ■■■■■	FAES FARMA (Spain)	—	参考

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No.	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.1.3.2.10	■	F96221BM. C57	F96221-BM: Effect on narcosis induced by pentobarbital in the mouse.	Report: ■	FAES FARMA (Spain)	—	参考
4.2.1.3.2.11	■	F96221BM. C83	F-96221-BM: Pharmacological safety: Effect on the rectal temperature of the normothermic rat.	Report: ■	FAES FARMA (Spain)	—	参考

4.2.1.3.3 呼吸器系

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No.	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.1.3.3.1	■	666125	Respiratory parameters monitoring following a single dose administration of F-96221-BM1 in rats.	■ ~ ■	■ (UK)	—	評価

4.2.1.3.4 消化器系

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No.	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.1.3.4.1	■	F96221BMC. D57	F-96221-BM: Effect on the gastric secretion in the rat. Comparative study with cetirizine, fexofenadine and famotidine.	Report: ■	FAES FARMA (Spain)	—	参考
4.2.1.3.4.2	■	F96221BM. D62	Activity of the compound F-96221-BM on the intestinal motility. Propulsion of activated carbon in the mouse.	Report: ■	FAES FARMA (Spain)	—	参考

4.2.1.3.5 その他の器官系

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No.	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.1.3.5.1	■	F-96221BM. A13	Membrane stabilising activity of the compound F-96221-BM. Rat erythrocytes submitted to hypotonic haemolysis.	Report: ■ Anexo: ■	FAES FARMA (Spain)	—	参考

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No.	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.1.4.1	■■■■■	F-96221BMC . M51	F-96221-BM: Effect on the alloxan-induced hyperglycemia in the mouse. Interaction study with insulin.	Report: ■■■■■	FAES FARMA (Spain)	—	評価
4.2.1.4.2	■■■■■	F-96221BMC . S53	F-96221-BM: Effect on rat blood coagulation parameters. Interaction study with warfarin.	Report: ■■■■■	FAES FARMA (Spain)	—	評価

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No.	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.2.1.1	■■■■■	■■■■06	Validation of analytical method MPKA01_v.2. in male Wistar rat plasma.	Report: ■■■■■ Anexo1: ■■■■■ Anexo2: ■■■■■ Anexo3: ■■■■■	FAES FARMA (Spain)	—	参考
4.2.2.1.2	■■■■■	■■■■01	Retrospective validation of analytical method MPPR1. Male wistar rats.	Report: ■■■■■	FAES FARMA (Spain)	—	参考
4.2.2.1.3	■■■■■	■■■■04	Validation of analytical method MPKA02_v.1. Male Wistar rats.	Report: ■■■■■	FAES FARMA (Spain)	—	参考
4.2.2.1.4	■■■■■	■■■■05	Validation of analytical method MPPP2. Beagle dogs.	Report: ■■■■■	FAES FARMA (Spain)	—	参考
4.2.2.1.5	■■■■■	■■■■0203	Validation of analytical method MPKA01 for F-96221-BM1 analysis in dog plasma.	■■■■■~ ■■■■■	FAES FARMA (Spain)	—	参考
4.2.2.1.6	■■■■■	■■■■0503	Validation of analytical method MPKA01 for analysis of F-96221-BM1 in rabbit plasma.	■■■■■~ ■■■■■	FAES FARMA (Spain)	—	参考
4.2.2.1.7	■■■■■	■■■■06	Analytical method validation for compound F-96221-BM in rat faeces samples by means of matrix solid-phase dispersion and HPLC.	■■■■■~ ■■■■■	■■■■■ (Spain)	—	参考

4.2.2.2 吸収

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No.	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.2.2.1	■■■■■	■■■■10	Pharmacokinetic linearity after oral administration in male Wister rats. Part II.	Report: ■■■■■	FAES FARMA (Spain)	—	評価
4.2.2.2.2	■■■■■	■■■■06	Pharmacokinetic linearity after oral administration. Beagle dogs.	Report: ■■■■■	FAES FARMA (Spain)	—	評価
4.2.2.2.3	■■■■■	■■■■06	Intravenous pharmacokinetics in dogs. Dose=10 mg/kg.	Report: ■■■■■	FAES FARMA (Spain)	—	評価
4.2.2.2.4	■■■■■	■■■■16	Compared pharmacokinetics, oral administration. D=10mg/kg. Batch ■■■■■ (Polymorph ■■■■■). Male Wistar rat.	Report: ■■■■■	FAES FARMA (Spain)	—	評価

4.2.2.3 分布

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No.	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.2.3.1	■■■■■	186121	The tissue distribution of total radioactivity in the rat following oral administration of [^{14}C]-bilastine. (Quantitative whole body autoradiography)	■■■■■～■■■■■	■■■■■■■■■■ (UK)	Drug Chem Toxicol. 2012;35(Suppl 1):1-7	評価
4.2.2.3.2	■■■■■	■■■■08	Bilastine. Plasma protein binding.	■■■■■～■■■■■	FAES FARMA (Spain)	—	評価
4.2.2.3.3	■■■■■	■■DA10	放射性標識体を用いたラットにおける bilastine の組織及び臓器への分布の検討.	■■■■■～■■■■■	大鵬薬品工業株式会社 薬物動態研究所	—	評価
4.2.2.3.4	■■■■■	■■040-106	Placental and embryo fetal transfer study of ^{14}C -bilastine in pregnant rats.	■■■■■～■■■■■	■■■■■■■■	—	評価

4.2.2.4 代謝

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No.	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.2.4.1	■■■■	■■■■-7080	Study of the metabolism of item F-96221-BM1 in microsomes of murine and rabbit origin.	■■■■～■■■■	■■■■■■■■■■ (Spain)	—	評価
4.2.2.4.2	■■■■	■■■■-7075	Study of the metabolism of item F-96221-BM1 in microsomes of canine origin.	■■■■～■■■■	■■■■■■■■■■ (Spain)	—	評価
4.2.2.4.3	■■■■	779911	Bilastine:Species variation in the <i>in vitro</i> hepatic metabolism of [¹⁴ C]-bilastine.	■■■■～■■■■	■■■■■■■■■■ (UK)	—	評価
4.2.2.4.4	■■■■■■■■	■■■■12	Presystemic Metabolism in male Wistar rats.	Report: ■■■■	FAES FARMA (Spain)	Drug Chem Toxicol. 2012;35(Suppl 1):18-24	評価
4.2.2.4.5	■■■■■■■■	■■■■-05	Determination of the amount of glucuronide conjugate of F-96221-BM compound in rat faeces samples.	■■■■～■■■■	■■■■■■■■■■ (Spain)	—	評価
4.2.2.4.6	■■■■■■■■	211990	Investigation of the nature and identity of radiolabelled metabolites present in excreta, bile and plasma collected from rats and excreta and plasma collected from dogs following oral administration of [¹⁴ C]-bilastine.	■■■■～■■■■	■■■■■■■■■■ (UK)	Drug Chem Toxicol. 2012;35(Suppl 1):18-24	評価

4.2.2.5 排泄

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No.	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.2.5.1	■■■■■■■■	■■■■10	Urinary excretion of male Wistar rats.	Report: ■■■■	FAES FARMA (Spain)	—	評価
4.2.2.5.2	■■■■■■■■	■■■■-01	Determination of the compound F-96221-BM in samples of rat faeces by means of matrix solid-phase dispersion and HPLC.	■■■■～■■■■	■■■■■■■■■■ (Spain)	—	評価

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No.	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.2.5.3	■■■■■	184700	The disposition of [^{14}C]-bilastine in the rat following oral administration.	■■■■■～■■■■■	■■■■■ (UK)	—	評価
4.2.2.5.4	■■■■■	184716	The disposition of [^{14}C]-bilastine in the dog following oral administration.	■■■■■～■■■■■	■■■■■ (UK)	—	評価
4.2.2.5.5	■■■■■	■■■■040-105	The milk excretion of radioactivity of ^{14}C -bilastine.	■■■■■～■■■■■	■■■■■	—	評価

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No.	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.2.6.1	■■■■■	■■-0001-FA	Influence of P-glycoprotein on the pharmacokinetics of F-96221-BM1 in the rat.	Report: ■■■■■	■■■■■ (Spain)	—	評価

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No.	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.3.1.1	■■■■■	■■■■04	Acute oral toxicity of F-96221-BM in mice.	■■■■■～■■■■■	FAES FARMA (Spain)	—	評価
4.2.3.1.2	■■■■■	■■■■03	Acute oral toxicity of F-96221-BM (Batch ■■■■■) in mice.	■■■■■～■■■■■	FAES FARMA (Spain)	—	参考
4.2.3.1.3	■■■■■	■■■■06	Acute intravenous toxicity of F-96221-BM in mice.	■■■■■～■■■■■	FAES FARMA (Spain)	—	評価
4.2.3.1.4	■■■■■	■■■■04	Acute oral toxicity of F-96221-BM in rats.	■■■■■～■■■■■	FAES FARMA (Spain)	—	評価

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No.	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.3.1.5	████████	████████01	Acute intravenous toxicity of F-96221-BM in rats.	████████～ ████████	FAES FARMA (Spain)	—	評価

4.2.3.2 反復投与毒性試験

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No.	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.3.2.1	████████	846843	F-96221-BM1: 14-day oral dose range-finding toxicity (feeding) study in the CD-1 mouse.	████████～ ████████	████████ (Switzerland)	—	評価
4.2.3.2.2	E.W. Sommer	848057	F-96221-BM1: 13-week repeated dose oral toxicity (feeding) study in the CD-1 mouse.	████████～ ████████	████████ (Switzerland)	Drug Chem Toxicol. 2012;35(Suppl 1):25-33	評価
4.2.3.2.3	████████	846842	F-96221-BM1: 14-day oral dose range-finding toxicity (feeding) study in the Wistar rat.	████████～ ████████	████████ (Switzerland)	—	評価
4.2.3.2.4	████████	████████01	28-day subacute oral toxicity of F-96221-BM in rats.	████████～ ████████	FAES FARMA (Spain)	—	評価
4.2.3.2.5	E. W. Sommer	848056	F-96221-BM1: 13-week repeated dose oral toxicity (feeding) study in the Wistar rat.	████████～ ████████	████████ (Switzerland)	Drug Chem Toxicol. 2012;35(Suppl 1):25-33	評価
4.2.3.2.6	████████	████████/7086T	13-week oral toxicity study in rats with a 6-week recovery period.	████████～ ████████	████████ (Spain)	—	評価
4.2.3.2.7	████████	████████/8081T	26-week oral toxicity study in rats with a 6-week recovery period.	Report: ██████████	████████ (Spain)	—	評価
4.2.3.2.8	████████	A21846	F-96221-BM1: 28-day intravenous (bolus) toxicity study in the Wistar rat with a 2-week recovery period.	████████～ ████████	████████ (Switzerland)	—	評価
4.2.3.2.9	████████	████████/5841T	Four-week oral dose-range-finding study in Beagle dogs.	████████～ ████████	████████ (Spain)	—	評価

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No.	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.3.2.10	██████	██████/6346T	Toxicity in Beagle dogs with repeated oral administration for 28 days.	██████～ ██████	██████ (Spain)	—	評価
4.2.3.2.11	██████	██████/7821T	13-week toxicity study in Beagle dogs with repeated oral administration and a 4-week recovery period.	██████～ ██████	██████ (Spain)	—	評価
4.2.3.2.12	Agustín Casadesús	██████/8717T	Toxicity in Beagle dogs with repeated administration for 52 weeks and an 8-week recovery period: oral administration.	██████～ ██████	██████ (Spain)	Drug Chem Toxicol. 2012;35(Suppl 1):25-33	評価
4.2.3.2.13	██████	██████ S03587	F-96221-BM1: Maximum tolerated dose study in Beagle dogs by intravenous (bolus) administration.	Report: ██████	██████ (Spain)	—	参考
4.2.3.2.14	██████	██████ S03598	F-96221-BM1: 28-day intravenous (bolus) toxicity study in the Beagle dog with a 2-week recovery period.	Report: ██████	██████ (Spain)	—	評価

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 *in vitro* 試験

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No.	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.3.3.1.1	██████	██████/5508T	Bacterial reverse mutation test in <i>Salmonella typhimurium</i> : Ames test.	██████～ ██████	██████ (Spain)	—	評価
4.2.3.3.1.2	██████	██████-7175	Study of reverse mutation in <i>S. typhimurium</i> (Ames test) for Bilastine.	██████～ ██████	██████ (Spain)	—	評価
4.2.3.3.1.3	██████	██████/5510T	<i>In vitro</i> chromosome aberration assay in human lymphocytes.	██████～ ██████	██████ (Spain)	—	評価

4.2.3.3.2 *in vivo* 試験

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No.	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.3.3.2.1	■■■■■	■■■■/5509T	Micronucleus test.	■■■■~ ■■■■	■■■■ (Spain)	—	評価

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No.	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.3.4.1.1	E. W. Sommer	849398	F-96221-BM1: 104-week oncogenicity (feeding) study in the CD-1 mouse.	■■■■~ ■■■■	■■■■ (Switzerland)	Drug Chem Toxicol. 2012;35(Suppl 1):25-33	評価
4.2.3.4.1.2	E. W. Sommer	849397	F-96221-BM1: 104-week oncogenicity (feeding) study in the Wistar rat.	■■■■~ ■■■■	■■■■ (Switzerland)	Drug Chem Toxicol. 2012;35(Suppl 1):25-33	評価

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No.	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.3.5.1.1	■■■■■	■■■■/8785T	Study of fertility and early embryonic development in rats by oral administration.	■■■■~ ■■■■	■■■■ (Spain)	—	評価

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No.	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.3.5.2.1		/7750T	Teratogeny study in rats.	~	(Spain)	—	評価
4.2.3.5.2.2		/8414T	Preliminary study of effects on embryofetal toxicity in rabbits: Dose range finding.	~	(Spain)	—	評価
4.2.3.5.2.3		/9355T	Study for effects on embryofetal toxicity in rabbits by oral administration.	~	(Spain)	Drug Chem Toxicol. 2012;35(Suppl 1):25-33	評価

4.2.3.5.3 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 No.- 資料番号	著 者	Study No.	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.3.5.3.1		/9001T	Study for effects on pre- and postnatal development, including maternal function in rats by oral administration.	~	(Spain)	Drug Chem Toxicol. 2012;35(Suppl 1):25-33	評価

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No.	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.3.7.6.1		-9092	Study of reverse mutation in <i>S. typhimurium</i> (Ames test) for the test items of *C , *B , *D and *A .	~	(Spain)	—	評価
4.2.3.7.6.2		-7168	Study of reverse mutation in <i>S. typhimurium</i> (Ames test) for seven test items: Bilastine, *E , *F , *G , *K , *H and *I .	~	(Spain)	—	評価

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No.	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
4.2.3.7.6.3		-7046	Evaluation of reverse mutation in <i>S. typhimurium</i> (Ames test) for the test item *J	～	(Spain)	—	評価

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著 者	表 題	掲載誌・その他
4.3.1	Corcóstegui R, Labeaga L, Inneráritu A, Berisa A, Orjales A.	Preclinical pharmacology of bilastine, a new selective histamine H ₁ receptor antagonist: receptor selectivity and <i>in vitro</i> antihistaminic activity.	Drugs R D. 2005;6:371-384.
4.3.2	Corcóstegui R, Labeaga L, Inneráritu A, Berisa A, Orjales A.	<i>In vivo</i> pharmacological characterization of bilastine, a potent and selective histamine H ₁ receptor antagonist.	Drugs R D. 2006;7:219-231.
4.3.3	Dávila I, Sastre J, Bartra J, del Cuvillo A, Jáuregui I, Montoro J, et al.	Effect of H ₁ antihistamines upon the cardiovascular system.	J Investig Allergol Clin Immunol. 2006;16 Suppl 1:13-23.
4.3.4	谷内一彦, 櫻井映子, 岡村信行, 倉増敦朗.	「他領域からのトピックス」抗ヒスタミン薬の薬理学.	日耳鼻. 2009;112:99-103.
4.3.5	Baena-Cagnani CE.	Safety and tolerability of treatments for allergic rhinitis in children.	Drug Saf. 2004; 27 (12): 883-898.
4.3.6	Scaglione F.	Safety profile of bilastine: 2nd generation h1-antihistamines.	Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012;16:1999-2005.
4.3.7	Simons FE.	Advance in H ₁ -antihistamines.	N Engl J Med. 2004;351:2203-2217.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
5.2	全臨床試験一覧表	—	—	社内資料	—

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No.	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
5.3.1.1.1	—	10055070	TAC-202 の食事の影響に関する臨床薬理試験	2015.1.14～ 2015.2.7	国内	—	評価
	■	■DA08	「TAC-202 の食事の影響に関する臨床薬理試験」における薬物動態解析	■～ ■	国内	—	評価
	■	■	Determination of bilastine in human plasma in “pharmacokinetic properties of TAC-202 in the fed and fasted conditions”	Report: ■	海外	—	評価
5.3.1.1.2	—	BILA459-02	A pharmacokinetic study to assess the single dose bioavailability of F-96221-BM under fed and fasted conditions	■～ ■	海外	Clin Pharmacokinet. 2009;48(8):543-554	参考
	■	■	Determination of F-96221-BM in human plasma samples with LC-MS/MS	Report: ■	海外	—	参考
5.3.1.1.3	—	BILA459-12	A phase 1, open-label, randomized, 3-way crossover study to assess the effect of food with high and low-fat content on the single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of bilastine in healthy adult subjects	■～ ■	海外	—	参考

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No.	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
			Determination of F-96221-BM1 in human plasma samples (heparin) derived from “a phase 1, open-label, randomised, three-way crossover study to assess the effect of food with high and low fat content on the single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of bilastine in healthy adult subjects” by LC-MS/MS	Report:	海外	—	参考
5.3.1.1.4	—	BILA2909/BA (CUNFI-0908)	Study on the oral bioavailability of bilastine	2010.5.26～ 2010.8.20	海外	Clin Drug Investig. 2013;33(5):375-38 1	参考
			Sample determination of bilastine (F96221BM1) in human sodium heparinized plasma samples from study: “Estudio de biodisponibilidad oral de bilastina”	Report:	海外	—	参考
			Sample determination of bilastine (F96221BM1) in human urine samples from study: “Estudio de biodisponibilidad oral de bilastina”	Report:	海外	—	参考

5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No.	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
5.3.1.2.1		—	剤形が異なる製剤間の生物学的同等性（第Ⅰ相、第Ⅱ/Ⅲ相、第Ⅲ相試験製剤及び第Ⅱ相試験製剤）	～	国内	—	評価
5.3.1.2.2		—	製法が異なる製剤間の生物学的同等性（第Ⅰ相、第Ⅱ/Ⅲ相、第Ⅲ相試験製剤及び食事の影響試験用製剤）	～	国内	—	評価
5.3.1.2.3		—	含量が異なる製剤間の生物学的同等性（第Ⅱ相試験製剤）	～	国内	—	評価

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No.	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
5.3.1.2.4	■	—	含量が異なる製剤間の生物学的同等性 (第Ⅰ相, 第Ⅱ/Ⅲ相, 第Ⅲ相試験製 剤)	■～■	国内	—	評価
5.3.1.2.5	■	■	Classification of Bilastine within the Biopharmaceutical Classification System (BCS).	Report: ■	海外	—	参考
5.3.1.2.6	■	—	製法が異なる製剤間の生物学的同等性 (第Ⅰ相, 第Ⅱ/Ⅲ相, 第Ⅲ相試験製 剤及び市販製剤)	■～■	国内	—	評価
5.3.1.2.7	■	—	製法が異なる製剤間の生物学的同等性 (食事の影響試験用製剤及び市販製 剤)	■～■	国内	—	評価

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No	表 題 [試験番号]	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.1.4.1	■	■	Set-up and validation of an LC-MS/MS method for the determination of F-96221-BM in human plasma	Report: ■	海外	—	参考
5.3.1.4.2	■	■	Partial validation of an existing method for the determination of F-96221-BM in human plasma by LC/MS/MS	Report: ■	海外	—	参考
5.3.1.4.3	■	■	Validation of a LC-MS/MS method for the determination of F-96221-BM1 in human urine	■～■	海外	—	参考
5.3.1.4.4	■	■	Validation of a high performance liquid chromatographic method using tandem mass spectrometry detection and automated extraction for the determination of bilastine in human sodium heparinized plasma	■～■	海外	—	参考
5.3.1.4.5	■	■	Validation of a high performance liquid chromatographic method using tandem mass spectrometry detection and automated extraction for the determination of bilastine in human urine	■～■	海外	—	参考

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No	表 題 [試験番号]	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.1.4.6			Partial validation of an analytical method for the determination of bilastine (F-96221-BM1) in human sodium heparinized plasma by LC/MS/MS	～	海外	—	参考
5.3.1.4.7			Second part of partial validation of an analytical method for the determination of bilastine (F-96221-BM1) in human sodium heparinized plasma by LC/MS/MS	～	海外	—	参考

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No	表 題 [試験番号]	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.2.1.1			<i>In vitro</i> determination of bilastine unbound fraction in patients with different degrees of renal impairment	Report: ～	海外	—	評価

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No	表 題 [試験番号]	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.2.2.1			<i>In vitro</i> assessment of human liver CYP450 inhibition potential of bilastine.	Report: ～	海外	Drug Chem Toxicol. 2012;35(Suppl 1):18-24	参考
5.3.2.2.2			<i>In vitro</i> assessment of cytochrome P450 induction potential of bilastine in primary human hepatocytes	Report: ～	海外	—	参考
5.3.2.2.3			Study for the identification of CYP450 isozymes that can be related to the metabolism of item F-96221-BM1	～	海外	—	評価

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No	表 題 [試験番号]	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.2.2.4	■■■■■	■■■■■	Study of the metabolism of item F-96221-BM1 in microsomes of human origin	■■■■■～■■■■■	海外	—	評価
5.3.2.2.5	■■■■■	■■■■■	Study of the metabolism of item F-96221-BM1 in hepatocytes of human origin. Phase II.	■■■■■～■■■■■	海外	—	評価
5.3.2.2.6	■■■■■	■■■■■	Investigation of the nature and identity of radiolabelled metabolites present in samples of urine, faeces and plasma following an oral dose of [¹⁴ C]-Bilastine to human volunteers	■■■■■～■■■■■	海外	—	評価

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No	表 題 [試験番号]	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.2.3.1	Itziar Soengas Ribote	■■■■■	<i>In vitro</i> evaluation of candidate drugs as substrates of P-glycoprotein and classification of brain uptake using MDR1-MDCK permeability assays: Evaluation of F-96221-BM1	Report: ■■■■■	海外	Drug Chem Toxicol. 2012;35(Suppl 1):8-17	評価
5.3.2.3.2	Szilvia Gedey	■■■■■	<i>In vitro</i> interaction studies of one selected test article with MRP2 (ABCC2) and BSEP (ABCB11/sPgp) ABC (efflux) transporters, and with OATP2B1 (OATP-B) and OCT1 uptake transporters	■■■■■～■■■■■	海外	Drug Chem Toxicol. 2012;35(Suppl 1):8-17	評価
5.3.2.3.3	Dallas Bednarczyk	■■■■■	Assessment of bilastine as an inhibitor of human NTCP, BCRP, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 and OATP1B3 mediated transport	■■■■■～■■■■■	海外	Drug Chem Toxicol. 2012;35(Suppl 1):8-17	評価
5.3.2.3.4	Dallas Bednarczyk	■■■■■	Assessment of bilastine as a substrate of human BCRP, OAT1, OAT3, or OCT2	■■■■■～■■■■■	海外	Drug Chem Toxicol. 2012;35(Suppl 1):8-17	評価

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No	表 題 [試験番号]	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.2.3.5			<i>In vitro</i> Interaction Studies of Bilastine with human OATP1B1, OATP1B3, OATP1A2, OATP2B1 and OCT1 Uptake Transporters	～	海外	—	評価
5.3.2.3.6			<i>In vitro</i> Interaction Studies of Bilastine with human MDR1 ABC Efflux Transporter and with human OATP1A2 Uptake Transporters	～	海外	—	評価

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No	表 題 [試験番号]	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.3.1.1	—	10055010	健康成人男性を対象とした TAC-202 の臨床第 I 相単回及び反復投与試験	2013. ～ 2013.	国内	—	評価
			「健康成人男性を対象とした TAC-202 の臨床第 I 相単回及び反復投与試験」の単回投与試験における薬物動態の検討	～	国内	—	評価
			Determination of bilastine in human plasma and urine for a single administration phase (phase I study of single and multiple dosage of TAC-202 in healthy male volunteers)	Report:	海外	—	評価
			「健康成人男性を対象とした TAC-202 の臨床第 I 相単回及び反復投与試験」の反復投与試験における薬物動態の検討	～	国内	—	評価
			Determination of bilastine in human plasma and urine for a multiple administration phase (phase I study of single and multiple dosage of TAC-202 in healthy male volunteers)	Report:	海外	—	評価

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No	表 題 [試験番号]	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.3.1.2	—	BILA459-08	A two-part, phase 1, double-blind, randomised, placebo-controlled, sequential group study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of single ascending doses of bilastine and of multiple doses of bilastine in healthy adult subjects	■■■■■■～■■■■■■	海外	—	参考
	■■■■■■	■■■■■■	Determination of F-96221-BM in human plasma samples from study 459-08 with LC-MS/MS	Report: ■■■■■■	海外	—	参考
5.3.3.1.3	—	BILA459-13	A phase I study to investigate the absorption, metabolism and excretion of [¹⁴ C]-bilastine following oral administration to healthy volunteers	2007.11.7～ 2007.12.21	海外	Drug Chem Toxicol. 2012;35(Suppl 1):18-24	参考
	■■■■■■	■■■■■■	Determination of F-96221-BM1 in human plasma (heparin) and urine samples derived from “a phase I study to investigate the absorption, metabolism and excretion of [¹⁴ C]-bilastine following oral administration to healthy volunteers” by LC-MS/MS	Report: ■■■■■■	海外	—	参考
5.3.3.1.4	—	BILA459-01	A randomised, single-dose rising study to evaluate the safety and tolerability and pharmacokinetics of F-96221-BM	■■■■■■～■■■■■■	海外	—	参考
	■■■■■■	■■■■■■	Determination of F-96221-BM in human plasma samples with LC-MS/MS	Report: ■■■■■■	海外	—	参考
5.3.3.1.5	—	BILA459-03	A randomised, multiple-dose study to evaluate the safety and tolerability and pharmacokinetics of F-96221-BM at escalating doses	■■■■■■～■■■■■■	海外	—	参考
	■■■■■■	■■■■■■	Determination of F-96221-BM in human plasma samples with LC-MS/MS	Report: ■■■■■■	海外	—	参考

5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No	表 題 [試験番号]	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.3.3.1	—	BILA459-05	An open -label study to assess the effects of age and gender on the pharmacokinetic profile and pharmacodynamics of bilastine in healthy volunteers	■■■■～■■■■	海外	—	参考
	■■■■	■■■■	Determination of F-96221-BM in human plasma samples from study AA01256-1 and 2 with LC-MS/MS	Report: ■■■■	海外	—	参考
5.3.3.3.2	—	BILA2808/RI	Evaluation of the single-dose pharmacokinetics of bilastine in subjects with various degrees of renal insufficiency	■■■■～■■■■	海外	Clin Drug Investig. 2013;33(9):665-673	参考
	■■■■	■■■■	Bioanalysis of Bilastine in human sodium heparinized plasma and human urine samples in support of clinical protocol BILA 2808/RI	Report: ■■■■	海外	—	参考

5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No	表 題 [試験番号]	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.3.4.1	—	BILA459-06	A pharmacokinetic and safety study evaluating the potential interaction of erythromycin and bilastine under steady-state conditions in healthy volunteers	■■■■～■■■■	海外	—	参考
	■■■■	■■■■	Determination of F-96221-BM in human plasma samples from 459-06 with LC-MS/MS	Report: ■■■■	海外	—	参考
	■■■■	■■■■	A high performance liquid chromatographic mass spectrometric method for the determination of erythromycin in human plasma (heparin)	Report: ■■■■	海外	—	参考

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No	表 題 [試験番号]	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.3.4.2	—	BILA459-07	A pharmacokinetic and safety study evaluating the potential interaction of ketoconazole and bilastine under steady-state conditions in healthy volunteers	■■■■～■■■■	海外	—	参考
	■■■■	■■■■	Determination of F-96221-BM in human plasma samples from 459-07 with LC-MS/MS	Report: ■■■■	海外	—	参考
	■■■■	■■■■	A high performance turbulent flow on-line automated mass spectrometric method for the determination of ketoconazole in human plasma (heparin)	Report: ■■■■	海外	—	参考
5.3.3.4.3	—	BILA459-11	A phase 1, open-label, randomized, two-way crossover study to evaluate the effect of diltiazem on single-dose pharmacokinetics of bilastine in healthy adult subjects	■■■■～■■■■	海外	—	参考
	■■■■	■■■■	Determination of F-96221-BM1 in human plasma (heparin) samples from study "A phase 1, open-label, randomized, two-way crossover study to evaluate the effect of Diltiazem on the single-dose pharmacokinetics of bilastine in healthy adult subjects" by LC-MS/MS	Report: ■■■■	海外	—	参考
5.3.3.4.4	—	BILA459-10	A phase 1, open-label, randomized, two-way crossover study to evaluate the effect of grapefruit juice on single-dose pharmacokinetics of bilastine in healthy adult subjects	■■■■～■■■■	海外	—	参考
	■■■■	■■■■	Determination of F-96221-BM1 in human plasma (heparin) samples from study "A phase 1, open-label, randomized, two-way crossover study to evaluate the effect of grapefruit juice on single-dose pharmacokinetics of bilastine in healthy adult subjects" by LC-MS/MS	Report: ■■■■	海外	—	参考

5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.3.5.1	■	■	Report on PK and PK/PD modeling for bilastine in the Japanese population with two PD endpoints including covariate analysis	Report: ■	海外	—	評価
5.3.3.5.2	■	■	Population pharmacokinetic-pharmacodynamic model of bilastine: update with new pharmacokinetic data.	Report: ■	海外	—	評価
5.3.3.5.3	■	■	Bilastine renal insufficiency population modelling for dose/label recommendation	Report: ■	海外	—	評価
5.3.3.5.4	—	■	Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of bilastine.	Report: ■	海外	—	評価

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No	表 題 [試験番号]	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.4.1.1	—	BILA2707/UMA	Double-blind, randomized, four-way crossover study to assess the effect of two doses of bilastine 20 and 40 mg compared with hydroxyzine 50 mg and placebo on actual driving performance	■～■	海外	J Psychopharmacol. 2011;25(11):1517-1523	参考
5.3.4.1.2	—	BILA3111/PET	Occupation of brain histamine H-1 receptors after administration of single doses of bilastine and hydroxyzine, evaluated by positron emission tomography (PET) with [¹¹ C]-doxepin. A randomised, doubleblind, cross-over clinical trial in healthy volunteers	■～■	海外	J Clin Pharmacol. 2014;78(5):970-980	参考
	■	■	Determination of bilastine in human sodium heparinized plasma samples from study	■～■	海外	—	参考

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No	表 題 [試験番号]	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.4.1.3	—	BILA459-09	A phase I, randomized, multiple-dose, double-blind, 5-way crossover study of the electrocardiographic effects of bilastine in healthy adult subjects	2006.9.20～ 2006.12.13	海外	J Clin Pharmacol. 2012;52(6):893-903 Clin Drug Investig. 2012;32(5):339-351	参考
	■■■■■	■■■■■	Determination of F-96221-BM1 and moxifloxacin in human plasma (heparin) samples from study “a phase 1, randomized, multiple dose, double blind, 5-way crossover study of the electrocardiographic effects of bilastine in healthy adult subjects” by LC-MS/MS	Report: ■■■■■	海外	—	参考
5.3.4.1.4	—	BILA459-04	A randomised, double-blinded, single-dose, placebo-controlled, 4-period crossover study to evaluate the safety and tolerability, pharmacokinetics, and anti-histaminic activity of bilastine at 5 dose levels compared with cetirizine	■■■■■～■■■■■	海外	Inflamm Res. 2011;60(12):1107-1112	参考
	■■■■■	■■■■■	Determination of F-96221-BM in human plasma samples from study BILA 459-04 with LC-MS/MS	Report: ■■■■■	海外	—	参考
5.3.4.1.5	—	CIM/02/100/01	Crossover, randomized, double-blind, placebo and positive standard-controlled, unicenter clinical trial for evaluation of central nervous system effects of F-96221-BM at different doses after single and repeat oral administration during 7 days in healthy subjects	■■■■■～■■■■■	海外	J Clin Psychopharmacol. 2008;28(6):675-685	参考
	■■■■■	■■■■■	Determination of F-96221-BM in human plasma samples from study CIM/02/100/01 with LC-MS/MS	Report: ■■■■■	海外	—	参考
5.3.4.1.6	—	CIM/04/100/07	Crossover, randomized, double-blind, double-dummy, placebo and positive standard-controlled, unicenter clinical trial to assess the possible interaction on CNS effects between Bilastine (20mg and 80mg) and alcohol (0.8g/kg) after single simultaneous administration in healthy subjects.	■■■■■～■■■■■	海外	Hum Psychopharmacol. 2014;29(2):120-132	参考

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No	表 題 [試験番号]	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.4.1.7	—	CIM/06/100/0 1	A crossover, randomized, double-blind, placebo-controlled, single-centre clinical trial on possible interactions on the central nervous system of bilastine 20mg and lorazepam 3mg after simultaneous administration of single and repeated doses (Day 1 and 8) in healthy subjects	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	海外	—	参考

5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No	表 題 [試験番号]	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.4.2.1 (5.3.5.1.1)	—	10055020	スギ花粉曝露室を用いた TAC-202 の前期臨床第 II 相試験	2013.8.22～ 2014.1.25	国内	—	評価
5.3.4.2.2 (5.3.5.1.6)	—	BILA2306/ ACC	A randomized, double-blind, four way cross-over, placebo controlled trial to evaluate the clinical efficacy, onset of action and drug activity at 22-26 hours following the drug intake of Bilastine 20mg vs. placebo and in competition to Cetirizine 10mg, Fexofenadine 120mg in reducing symptoms of seasonal allergic rhinitis in grass pollen sensitized volunteers exposed on 2 consecutive days in the Vienna Challenge Chamber.	2006.10.16～ 2006.12.21	海外	Inflamm Res. 2010;59(5):391-398	参考

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No	表 題 [試験番号]	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.5.1.1	—	10055020	スギ花粉曝露室を用いた TAC-202 の前期臨床第 II 相試験	2013.8.22～ 2014.1.25	国内	—	評価
5.3.5.1.2	—	10055030	通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした TAC-202 の臨床第 III 相試験	2014.7.19～ 2015.1.26	国内	—	評価

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No	表 題 [試験番号]	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.5.1.3	—	BILA0401/ RAE	A double-blind, randomized, dose-ranging study in four parallel groups of 5, 10 and 20 mg bilastine versus placebo for the treatment of seasonal allergic rhinitis.	■■■■■■～ ■■■■■■	海外	—	参考
5.3.5.1.4	—	BILA0701/ RAE	A dose-ranging placebo controlled parallel study of 2.5, 10, 20 and 40 mg bilastine for the treatment of seasonal allergic rhinitis	■■■■■■～ ■■■■■■	海外	—	参考
5.3.5.1.5	—	BILA0501/ RAP	Double-blind, randomized, dose-ranging trial in four parallel groups of 10, 20 and 30 mg bilastine versus placebo for the treatment of perennial allergic rhinitis	■■■■■■～ ■■■■■■	海外	—	参考
5.3.5.1.6	—	BILA2306/ ACC	A randomized, double-blind, four way cross-over, placebo controlled trial to evaluate the clinical efficacy, onset of action and drug activity at 22-26 hours following the drug intake of Bilastine 20mg vs. placebo and in competition to Cetirizine 10mg, Fexofenadine 120mg in reducing symptoms of seasonal allergic rhinitis in grass pollen sensitized volunteers exposed on 2 consecutive days in the Vienna Challenge Chamber.	2006.10.16～ 2006.12.21	海外	Inflamm Res. 2010;59(5):391-398	参考
5.3.5.1.7	—	BILA0802/ RAE	Double-blind, randomised, placebo-controlled, phase III study comparing the efficacy and safety of bilastine (20 mg and 40 mg once daily) and cetirizine 10 mg for the treatment of seasonal allergic rhinitis	■■■■■■～ ■■■■■■	海外	—	参考
5.3.5.1.8	—	BILA1003/ RAE	Double-blind, randomised, placebo-controlled, phase III study comparing the efficacy and safety of bilastine 20 mg once daily and Desloratadine 5 mg for the treatment of seasonal allergic rhinitis	2003.4.22～ 2003.8.12	海外	Allergy. 2009;64(1):158-165	参考

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No	表 題 [試験番号]	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.5.1.9	—	BILA1704/ RAE	Double-blind, randomised, placebo-controlled, phase III study comparing the efficacy and safety of bilastine 20 mg once daily and cetirizine 10 mg for the treatment of seasonal allergic rhinitis.	2005.4.14～ 2005.8.19	海外	Clin Exp Allergy. 2009;39(9):1338-1347	参考
5.3.5.1.10	—	BILA1503/ RAP	A phase III, comparative study for the efficacy and safety of bilastine 20 mg versus Cetirizine 10 mg and placebo in the treatment of perennial allergic rhinitis during 4 weeks, followed by a long-term safety extension with bilastine 20 mg.	2004.5.17～ 2005.5.17	海外	Curr Med Res Opin. 2012;28(1):121-130	参考
5.3.5.1.11	—	10055050	慢性蕁麻疹患者を対象とした TAC-202 の臨床第 II/III 相試験	2014.7.1～ 2014.11.6	国内	—	評価
5.3.5.1.12	—	BILA0601/ UCI	A double-blind, randomized, dose-ranging trial in four parallel groups of 10, 20 and 30 mg bilastine versus placebo for the treatment of chronic idiopathic urticaria	■■■■■■～ ■■■■■■	海外	—	参考
5.3.5.1.13	—	BILA2006/ UCI	Double-blind, randomised, placebo-controlled, phase III study comparing the efficacy and safety of bilastine 20 mg once daily and Levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria.	2006.10.3～ 2007.8.7	海外	Allergy. 2010;65(4):516-528	参考

5.3.5.2 非対照試験報告書

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No	表 題 [試験番号]	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.5.2.1 (治療期)	—	10055040	通年性及び季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした TAC-202 の臨床第 III 相長期投与試験（治療期 12 週間）	2014.8.17～ 2015.5.22	国内	—	評価
5.3.5.2.1 (全期間)	—		通年性及び季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした TAC-202 の臨床第 III 相長期投与試験（治療期 12 週間及び継続治療期）	2014.8.17～ 2015.10.16	国内	—	評価

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No	表 題 [試験番号]	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.5.2.2 (5.3.5.1.10)	—	BILA1503/ RAP	A phase III, comparative study for the efficacy and safety of bilastine 20 mg versus Cetirizine 10 mg and placebo in the treatment of perennial allergic rhinitis during 4 weeks, followed by a long-term safety extension with Bilastine 20 mg	2004.6.10～ 2006.3.13	海外	Curr Med Res Opin. 2012;28(1):121-130	参考
5.3.5.2.3 (治療期)	—	10055060	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 TAC-202 の臨床第 III 相長期投与試験（治療期 12 週間）	2014.5.15～ 2014.10.29	国内	—	評価
5.3.5.2.3 (全期間)	—		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 TAC-202 の臨床第 III 相長期投与試験（治療期 12 週間及び継続治療期）	2014.5.15～ 2015.8.4	国内	—	評価

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.5.3.1-1	■■■■■	—	TAC-202 CTD 解析（国内 4 試験）業務統計解析報告書（解析結果帳票） （10055030 試験，10055040 試験，10055050 試験，10055060 試験）	Report: ■■■■■	国内	—	評価
5.3.5.3.1-2	■■■■■	—	TAC-202 CTD 解析（国内 4 試験）業務統計解析報告書（解析結果帳票） （10055030 試験，10055040 試験，10055050 試験，10055060 試験） （52 週解析時）	Report: ■■■■■	国内	—	評価
5.3.5.3.2	■■■■■	—	Bilastine cardiac safety report	—	海外	—	参考
5.3.5.3.3	■■■■■	—	Summary of safety results for those subjects receiving bilastine 10 and 20 mg	Report: ■■■■■	海外	—	参考
5.3.5.3.4	■■■■■	—	Summary of results by age groups (<18 years & > 18 years)	Report: ■■■■■	海外	—	参考
5.3.5.3.5	■■■■■	—	Pooled analysis on individual data: A dose-ranging, placebo controlled parallel study of 10 and 20 mg bilastine for the treatment of seasonal allergic rhinitis	Report: ■■■■■	海外	—	参考

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.5.3.6	■	—	Pooled analysis: Summary of results for the European population	Report: ■ Updated: ■	海外	—	参考
5.3.5.3.7	—	—	FAES FARMA 社 作成資料:CTD Module 2.7.4 (修正版)	Report: ■ Updated: ■	海外	—	参考

5.3.5.4 その他の試験報告書

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.5.4.1	—	BCRU/11/Bil-AR/001	An open, randomised, phase III, comparative study on the efficacy and safety of bilastine 20 mg versus desloratadine 5 mg in the treatment of allergic rhino-conjunctivitis	■～■	海外	—	参考
5.3.5.4.2	—	YCD 159	A multicenter, randomized, double-blind, placebo/active-controlled, phase 3 trial to investigate the safety/tolerability and efficacy of bilastine 20 mg after 14 day oral administration in patients with seasonal allergic rhinitis	2011.6.30～ 2013.6.17	海外	—	参考

5.3.6 製造販売後の使用経験に関する報告書

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.6.1	—	FAE-BIL-2012-01	Post-authorization study to assess the safety profile of bilastine 20 mg in patients ≥65 years old	■～■	海外	—	参考
5.3.6.2	—	—	FAES FARMA 社 作成資料:Periodic Safety Update Report for bilastine 20 mg tablets (■ to ■)	■～■	海外	—	参考

CTD No.- 資料番号	著 者	Study No	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.6.3	—	—	FAES FARMA 社 作成資料: Periodic Safety Update Report for bilastine 20 mg tablets (to)	～	海外	—	参考

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

5.3.7.1 10055070 試験

CTD No.- 資料番号	著 者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.7.1.1	—	個別反応データリスト (source: CSR 16.2.7-1)	—	国内	—	評価
5.3.7.1.2	—	臨床検査データリスト (血液学的検査) (source: CSR 16.2.7-4)	—	国内	—	評価
5.3.7.1.3	—	臨床検査データリスト (生化学的検査) (source: CSR 16.2.7-5)	—	国内	—	評価
5.3.7.1.4	—	臨床検査データリスト (尿検査) (source: CSR 16.2.7-6)	—	国内	—	評価
5.3.7.1.5	—	臨床検査値グラフ (source: CSR 16.2.7-8)	—	国内	—	評価

5.3.7.2 10055010 試験

CTD No.- 資料番号	著 者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.7.2.1	—	個別反応データリスト (単回投与試験) (source: CSR 16.2.7-1)	—	国内	—	評価
5.3.7.2.2	—	副作用データリスト(単回投与試験) (source: CSR 16.2.7-6)	—	国内	—	評価
5.3.7.2.3	—	臨床検査データリスト(血液学的検査) (単回投与試験) (source: CSR 16.2.7-15)	—	国内	—	評価
5.3.7.2.4	—	臨床検査データリスト(生化学的検査) (単回投与試験) (source: CSR 16.2.7-16)	—	国内	—	評価
5.3.7.2.5	—	臨床検査データリスト(尿検査) (単回投与試験) (source: CSR 16.2.7-17)	—	国内	—	評価
5.3.7.2.6	—	臨床検査値グラフ(単回投与試験) (source: CSR 16.2.7-23)	—	国内	—	評価

CTD No.- 資料番号	著 者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.7.2.7	—	個別反応データリスト（反復投与試験）（source: CSR 16.2.7-2）	—	国内	—	評価
5.3.7.2.8	—	副作用データリスト（反復投与試験）（source: CSR 16.2.7-8）	—	国内	—	評価
5.3.7.2.9	—	臨床検査データリスト（血液学的検査）（反復投与試験）（source: CSR 16.2.7-19）	—	国内	—	評価
5.3.7.2.10	—	臨床検査データリスト（生化学的検査）（反復投与試験）（source: CSR 16.2.7-20）	—	国内	—	評価
5.3.7.2.11	—	臨床検査データリスト（尿検査）（反復投与試験）（source: CSR 16.2.7-21）	—	国内	—	評価
5.3.7.2.12	—	臨床検査値グラフ（反復投与試験）（source: CSR 16.2.7-24）	—	国内	—	評価

5.3.7.3 10055020 試験

CTD No.- 資料番号	著 者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.7.3.1	—	個別反応データリスト（source: CSR 16.2.6-5）	—	国内	—	評価
5.3.7.3.2	—	副作用データリスト（source: CSR 16.2.7-3）	—	国内	—	評価
5.3.7.3.4	—	臨床検査データリスト（血液学的検査）（source: CSR 16.2.7-4）	—	国内	—	評価
5.3.7.3.5	—	臨床検査データリスト（生化学的検査）（source: CSR 16.2.7-5）	—	国内	—	評価
5.3.7.3.6	—	臨床検査データリスト（尿検査）（source: CSR 16.2.7-6）	—	国内	—	評価
5.3.7.3.7	—	臨床検査値グラフ（source: CSR 16.2.7-8）	—	国内	—	評価

5.3.7.4 10055030 試験

CTD No.- 資料番号	著 者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
5.3.7.4.1	—	個別反応データリスト（source: CSR 16.2.6.1）	—	国内	—	評価
5.3.7.4.2	—	有害事象データリスト（source: CSR 16.2.7.2）	—	国内	—	評価
5.3.7.4.3	—	臨床検査データリスト（血液学的検査）（source: CSR 16.2.8.1）	—	国内	—	評価

CTD No.- 資料番号	著 者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
5.3.7.4.4	—	臨床検査データリスト（生化学的検査）（source: CSR 16.2.8.2）	—	国内	—	評価
5.3.7.4.5	—	臨床検査データリスト（尿検査）（source: CSR 16.2.8.3）	—	国内	—	評価
5.3.7.4.6	—	臨床検査値グラフ（source: CSR 図 14.3.1）	—	国内	—	評価

5.3.7.5 10055050 試験

CTD No.- 資料番号	著 者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
5.3.7.5.1	—	個別反応データリスト（source: CSR 16.2.6.1）	—	国内	—	評価
5.3.7.5.2	—	有害事象データリスト（source: CSR 16.2.7.2）	—	国内	—	評価
5.3.7.5.3	—	臨床検査データリスト（血液学的検査）（source: CSR 16.2.8.1）	—	国内	—	評価
5.3.7.5.4	—	臨床検査データリスト（生化学的検査）（source: CSR 16.2.8.2）	—	国内	—	評価
5.3.7.5.5	—	臨床検査データリスト（尿検査）（source: CSR 16.2.8.3）	—	国内	—	評価
5.3.7.5.6	—	臨床検査値グラフ（source: CSR 図 14.3.1）	—	国内	—	評価

5.3.7.6 10055040 試験

CTD No.- 資料番号	著 者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
5.3.7.6.1	—	個別反応データリスト [source: CSR (治療期) 16.2.6.1]	—	国内	—	評価
5.3.7.6.2	—	有害事象データリスト [source: CSR (治療期) 16.2.7.2]	—	国内	—	評価
5.3.7.6.3	—	臨床検査データリスト（血液学的検査） [source: CSR (治療期) 16.2.8.1]	—	国内	—	評価
5.3.7.6.4	—	臨床検査データリスト（生化学的検査） [source: CSR (治療期) 16.2.8.2]	—	国内	—	評価
5.3.7.6.5	—	臨床検査データリスト（尿検査） [source: CSR (治療期) 16.2.8.3]	—	国内	—	評価
5.3.7.6.6	—	臨床検査値グラフ [source: CSR (治療期) 図 14.3.1]	—	国内	—	評価
5.3.7.6.7	—	個別反応データリスト [source: CSR (全期間) 16.2.6.5]	—	国内	—	評価
5.3.7.6.8	—	有害事象データリスト [source: CSR (全期間) 16.2.7.4]	—	国内	—	評価
5.3.7.6.9	—	臨床検査データリスト（血液学的検査） [source: CSR (全期間) 16.2.8.7]	—	国内	—	評価

CTD No.- 資料番号	著 者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
5.3.7.6.10	—	臨床検査データリスト（生化学的検査）[source: CSR（全期間）16.2.8.8]	—	国内	—	評価
5.3.7.6.11	—	臨床検査データリスト（尿検査）[source: CSR（全期間）16.2.8.9]	—	国内	—	評価
5.3.7.6.12	—	臨床検査値グラフ [source: CSR（全期間）図 14.3.2]	—	国内	—	評価

5.3.7.7 10055060 試験

CTD No.- 資料番号	著 者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評価／ 参考の別
5.3.7.7.1	—	個別反応データリスト [source: CSR（治療期）16.2.6.1]	—	国内	—	評価
5.3.7.7.2	—	有害事象データリスト [source: CSR（治療期）16.2.7.2]	—	国内	—	評価
5.3.7.7.3	—	臨床検査データリスト（血液学的検査）[source: CSR（治療期）16.2.8.1]	—	国内	—	評価
5.3.7.7.4	—	臨床検査データリスト（生化学的検査）[source: CSR（治療期）16.2.8.2]	—	国内	—	評価
5.3.7.7.5	—	臨床検査データリスト（尿検査）[source: CSR（治療期）16.2.8.3]	—	国内	—	評価
5.3.7.7.6	—	臨床検査値グラフ [source: CSR（治療期）図 14.3.1]	—	国内	—	評価
5.3.7.7.7	—	個別反応データリスト [source: CSR（全期間）16.2.6.1, 16.2.6.2]	—	国内	—	評価
5.3.7.7.8	—	有害事象データリスト [source: CSR（全期間）16.2.7.2]	—	国内	—	評価
5.3.7.7.9	—	臨床検査データリスト（血液学的検査）[source: CSR（全期間）16.2.8.1]	—	国内	—	評価
5.3.7.7.10	—	臨床検査データリスト（生化学的検査）[source: CSR（全期間）16.2.8.2]	—	国内	—	評価
5.3.7.7.11	—	臨床検査データリスト（尿検査）[source: CSR（全期間）16.2.8.3]	—	国内	—	評価
5.3.7.7.12	—	臨床検査値グラフ [source: CSR（全期間）図 14.3.1]	—	国内	—	評価

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著 者	表 題	掲載誌・その他
5.4.1	Church MK.	Comparative inhibition by bilastine and cetirizine of histamine-induced wheal and flare responses in humans.	Inflamm. Res. 2011;60:1107-1112.
5.4.2	Jáuregui I, García-Lirio E, Soriano AM, Gamboa PM, Antépara I.	An overview of the novel H1-antihistamine bilastine in allergic rhinitis and urticaria.	Expert Rev Clin Immunol. 2012;8:33-41.
5.4.3	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ー通年性鼻炎と花粉症ー2013 年版（改訂第 7 版）.	東京：ライフ・サイエンス；2013.
5.4.4	秀道広，森田栄伸，古川福実，塩原哲夫，相馬良直，亀好良一，他.	蕁麻疹診療ガイドライン.	日皮会誌. 2011;121:1339-1388.
5.4.5	日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン作成委員会.	アトピー性皮膚炎診療ガイドライン.	日皮会誌. 2009;119:1515-1534.
5.4.6	佐藤貴浩，横関博雄，片山一朗，室田浩之，戸倉新樹，朴紀央，他.	慢性痒疹診療ガイドライン.	日皮会誌. 2012;122:1-16.
5.4.7	佐藤貴浩，横関博雄，片山一朗，室田浩之，戸倉新樹，朴紀央，他.	汎発性皮膚痒疹診療ガイドライン.	日皮会誌. 2012;122:267-280.
5.4.8	谷岡未樹.	高齢者に適した抗ヒスタミン薬は？	宮地良樹 編集. 抗ヒスタミン薬～達人の処方箋 Rx～. 東京：メディカルレビュー社；2013. p. 106-107.
5.4.9	久保伸夫.	抗ヒスタミン薬に求められるもの.	日薬理誌. 2005;125:279-284.
5.4.10	瀧川雅浩，岩月啓氏，島田眞路，戸倉新樹，古川福実.	痒疹性皮膚疾患の患者は抗ヒスタミン薬（抗アレルギー薬）に何を求めているかー患者アンケート調査結果ー.	Prog. Med. 2006;26:2289-2295.
5.4.11	荻野敏.	花粉症治療における第 2 世代抗ヒスタミン薬の患者満足ーインターネットによる患者調査結果（第 1 報）ー.	Prog. Med. 2009;29:2531-2537.
5.4.12	Yanai K, Zhang D, Tashiro M, Yoshikawa T, Naganuma F, Harada R, et al.	Positron emission tomography evaluation of sedative properties of antihistamines.	Expert Opin Drug Saf. 2011;10:613-622.
5.4.13	Holgate ST, Canonica GW, Simons FE, Taglialatela M, Tharp M, Timmerman H, et al.	Consensus Group on New-Generation Antihistamines (CONGA): present status and recommendations.	Clin Exp Allergy. 2003;33:1305-1324.
5.4.14	Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al.	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision.	J Allergy Clin Immunol. 2010;126:466-76.

CTD No.- 資料番号	著 者	表 題	掲載誌・その他
5.4.15	Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al.	The EAACI/GA ² LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update.	Allergy. 2014;69:868-887.
5.4.16	Hiraoka K, Tashiro M, Grobosch T, Maurer M, Oda K, Toyohara J, et al.	Brain histamine H ₁ receptor occupancy measured by PET after oral administration of levocetirizine, a non-sedating antihistamine.	Expert Opin Drug Saf. 2015;14:199-206.
5.4.17	—	アレグラ錠 30 mg, 60 mg 添付文書	2013 年 5 月改訂, 第 16 版
5.4.18	—	クラリチン錠 10 mg 添付文書	2015 年 6 月改訂, 第 14 版
5.4.19	Simons FE.	Advances in H ₁ -antihistamines.	N Engl J Med. 2004;351:2203-2217.
5.4.20	日本皮膚科学会接触皮膚炎診療ガイドライン作成委員会.	接触皮膚炎診療ガイドライン.	日皮会誌. 2009;119:1757-1793.
5.4.21	Chen C, Hanson E, Watson JW, Lee JS.	P-glycoprotein limits the brain penetration of nonsedating but not sedating H ₁ -antagonists.	Drug Metab Dispos. 2003;31:312-318.
5.4.22	Farré M, Pérez-Mañá C, Papaseit E, Menoyo E, Pérez M, Martin S, et al.	Bilastine vs. hydroxyzine: occupation of brain histamine H ₁ receptors evaluated by positron emission tomography in healthy volunteers.	Br J Clin Pharmacol. 2014;78:970-980.
5.4.23	Horak F, Zieglmayer P, Zieglmayer R, Lemell P.	The effects of bilastine compared with cetirizine, fexofenadine, and placebo on allergen-induced nasal and ocular symptoms in patients exposed to aeroallergen in the Vienna Challenge Chamber.	Inflamm Res. 2010;59:391-398.
5.4.24	Scaglione F.	Safety profile of bilastine: 2 nd generation h ₁ -antihistamines.	Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012;16:1999-2005.
5.4.25	Sastre J, Mullol J, Valero A, Valiente R; Bilastine Study Group.	Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo in the treatment of perennial allergic rhinitis.	Curr Med Res Opin. 2012;28:121-130.
5.4.26	Lucero ML, Gonzalo A, Mumford R, Betanzos M, Alejandro A.	An overview of bilastine metabolism during preclinical investigations.	Drug Chem Toxicol. 2012;35 Suppl 1:18-24.
5.4.27	Lasseter KC, Sologuren A, La Noce A, Dilzer SC.	Evaluation of the single-dose pharmacokinetics of bilastine in subjects with various degrees of renal insufficiency.	Clin Drug Investig. 2013;33:665-673.
5.4.28	Tyl B, Kabbaj M, Azzam S, Sologuren A, Valiente R, Reinbolt E, et al.	Lack of significant effect of bilastine administered at therapeutic and supratherapeutic doses and concomitantly with ketoconazole on ventricular repolarization: results of a thorough QT Study (TQTS) With QT-concentration analysis.	J Clin Pharmacol. 2012;52:893-903.
5.4.29	Montoro J, Mullol J, Dávila I, Ferrer M, Sastre J, Bartra J, et al.	Bilastine and the central nervous system.	J Investig Allergol Clin Immunol. 2011;21 Suppl 3:9-15.
5.4.30	Conen S, Theunissen EL, Van Oers AC, Valiente R, Ramaekers JG.	Acute and subchronic effects of bilastine (20 and 40 mg) and hydroxyzine (50 mg) on actual driving performance in healthy volunteers.	J Psychopharmacol. 2011;25:1517-1523.

CTD No.- 資料番号	著 者	表 題	掲載誌・その他
5.4.31	Kuna P, Bachert C, Nowacki Z, van Cauwenberge P, Agache I, Fouquert L, et al.	Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, parallel-group study.	Clin Exp Allergy. 2009;39:1338-1347.
5.4.32	Bachert C, Kuna P, Sanquer F, Ivan P, Dimitrov V, Gorina MM, et al.	Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients.	Allergy. 2009;64:158-165.
5.4.33	Zuberbier T, Oanta A, Bogacka E, Medina I, Wesel F, Uhl P, et al.	Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled study.	Allergy. 2010;65:516-528.
5.4.34	Shimamura T, Shiroishi M, Weyand S, Tsujimoto H, Winter G, Katritch V, et al.	Structure of the human histamine H ₁ receptor complex with doxepin.	Nature. 2011;475:65-70.
5.4.35	Krug N, Badorrek P, Hohlfeld JM.	Experience with an allergen challenge chamber for clinical trials in allergic rhinitis.	Clin Exp Allergy Rev. 2012;12:14-19.
5.4.36	Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau A, et al.	EAACI/GA ² LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria.	Allergy. 2009;64:1417-1426.
5.4.37	川島眞, 原田昭太郎, 丹後俊郎.	掻痒の程度の新しい判定基準を用いた患者日誌の使用経験.	臨皮. 2002;56:692-697.
5.4.39	Dresser GK, Bailey DG, Leake BF, Schwarz UI, Dawson PA, Freeman DJ, et al.	Fruit juices inhibit organic anion transporting polypeptide-mediated drug uptake to decrease the oral availability of fexofenadine.	Clin Pharmacol Ther. 2002;71:11-20.
5.4.40	Tapaninen T, Neuvonen PJ, Niemi M.	Grapefruit juice greatly reduces the plasma concentrations of the OATP2B1 and CYP3A4 substrate aliskiren.	Clin Pharmacol Ther. 2010;88:339-342.
5.4.41	Gröer C, Brück S, Lai Y, Paulick A, Busemann A, Heidecke CD, et al.	LC-MS/MS-based quantification of clinically relevant intestinal uptake and efflux transporter proteins.	J Pharm Biomed Anal. 2013;85:253-261.
5.4.42	Drozdzik M, Gröer C, Penski J, Lapczuk J, Ostrowski M, Lai Y. et al.	Protein abundance of clinically relevant multidrug transporters along the entire length of the human intestine.	Mol Pharm. 2014;11:3547-3555.
5.4.43	Chaikin P, Gillen MS, Malik M, Pentikis H, Rhodes GR, Roberts DJ.	Co-administration of ketoconazole with H ₁ -antagonists ebastine and loratadine in healthy subjects: pharmacokinetic and pharmacodynamic effects.	Br J Clin Pharmacol. 2005;59:346-354.
5.4.44	Johnson BM, Adams LM, Zhang K, Gainer SD, Kirby LC, Blum RA, et al.	Ketoconazole and rifampin significantly affect the pharmacokinetics, but not the safety or QTc interval, of casopitant, a neurokinin-1 receptor antagonist.	J Clin Pharmacol. 2010;50:951-959.

CTD No.- 資料番号	著 者	表 題	掲載誌・その他
5.4.45	Robert M, Salvà M, Segarra R, Pavesi M, Esbri R, Roberts D, et al.	The prokinetic cinitapride has no clinically relevant pharmacokinetic interaction and effect on QT during coadministration with ketoconazole.	Drug Metab Dispos. 2007;35:1149-1156.
5.4.46	Darpo B, Ferber G, Zhou M, Sumeray M, Sager P.	Lomitapide at supratherapeutic plasma levels does not prolong the Qtc interval-Results from a TQT study with moxifloxacin and ketoconazole.	Ann Noninvasive Electrocardiol. 2013;18:577-589.
5.4.47	神崎晶, 橋口一弘, 武士仁彦, 鶴見雅彦, 大久保公裕, 小川郁	OHIO chamber におけるスギ花粉曝露により発現した各種症状に対するベポタスチンベシル酸塩 OD 錠の効果.	新薬と臨床. 2012;61:2208-2216.
5.4.48	Hashiguchi K, Tang H, Fujita T, Tsubaki S, Fujita M, Suematsu K, et al.	Preliminary study on Japanese cedar pollinosis in an artificial exposure chamber(OHIO Chamber).	Allergol Int. 2007; 56:125-130.
5.4.49	Hashiguchi K, Tang H, Fujita T, Suematsu K, Gotoh M, Okubo K.	Bepotastine besilate OD tablets suppress nasal symptoms caused by Japanese cedar pollen exposure in an artificial exposure chamber(OHIO Chamber).	Expert Opin Pharmacother. 2009; 10:523-529.
5.4.50	U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration.	Guidance for industry: Allergic rhinitis: Clinical development programs for drug products.Draft Guidance.	April 2000.
5.4.51	European Medicines Agency.	Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis.	October 2004.
5.4.52	石川哮, 宗信夫, 熊井恵美, 中島光好.	フランカルボン酸モメタゾン点鼻液の通年性アレルギー性鼻炎における用法用量検討試験.	耳鼻臨床 2008;補 123:1-18.
5.4.53	奥田稔, 大久保公裕, 藤田洋祐.	アレルギー性鼻炎の新しい重症度分類ースコア化の試みー.	アレルギーの領域. 1997;4:97-102.
5.4.54	ー	東京都の花粉状況. 東京都健康安全研究センターウェブサイト.	http://www.tokyo-eiken.go.jp/kj_kankyo/kafun/ . Accessed August 12, 2015.
5.4.55	川島眞, 原田昭太郎, 中島光好.	TAU-284 (ベシル酸ベポタスチン) の慢性蕁麻疹に対する第 III 相臨床試験ープラセボを対照薬とした多施設二重盲検比較試験ー.	臨床医薬. 2002;18:501-519.
5.4.56	福原俊一 編.	皮膚疾患の QOL 評価. DLQI, Skindex29 日本語版マニュアル.	照林社, 東京, 2004.
5.4.57	Ständer S, Raap U, Weisshaar E, Schmelz M, Mettang T, Handwerker H, et al.	Pathogenesis of pruritus.	J Dtsch Dermatol Ges. 2011;9:456-463.
5.4.58	Weisshaar E, Kucenic MJ, Fleischer AB Jr.	Pruritus: a review.	Acta Derm Venereol. 2003; Suppl 213:5-32.
5.4.59	U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration.	Guidance for Industry. Bioanalytical method validation.	May 2001.

CTD No.- 資料番号	著 者	表 題	掲載誌・その他
5.4.60	European Medicines Agency.	Guideline on bioanalytical method validation.	July 2011.
5.4.61	U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration.	Guidance for industry. Drug interaction studies -Study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations. Draft guidance.	February 2012.
5.4.62	Taubel J, Ferber G, Lorch U, Batchvarov V, Savelieva I, Camm AJ.	Thorough QT study of the effect of oral moxifloxacin on QTc interval in the fed and fasted state in healthy Japanese and Caucasian subjects.	Br J Clin Pharmacol. 2014;77:170-179.
5.4.63	Sugiyama A, Nakamura Y, Nishimura S, Adachi-Akahane S, Kumagai Y, Gayed J, et al.	Comparison of the effects of levofloxacin on QT/QTc interval assessed in both healthy Japanese and Caucasian subjects.	Br J Clin Pharmacol. 2012;73:455-459.
5.4.64	Schoepke N, Church MK, Maurer M.	The inhibition by levocetirizine and fexofenadine of the histamine-induced wheal and flare response in healthy Caucasian and Japanese volunteers.	Acta Derm Venereol. 2013;93:286-293
5.4.65	Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M.	How to assess disease activity in patients with chronic urticarial?	Allergy. 2008; 63:777-780.
5.4.66	川島眞, 中川秀巳, 原田昭太郎.	湿疹・皮膚炎群に対する塩酸フェキソフェナジンの有効性および安全性の検討.	臨床医薬. 2002;18:297-317.
5.4.67	川島眞, 中川秀巳, 原田昭太郎.	皮膚痒痒症に対する塩酸フェキソフェナジンの有効性および安全性の検討.	臨床医薬. 2002;18:319-334.
5.4.68	久木田淳, 原田昭太郎, 大河原章, 高橋誠, 田上八朗, 石川英一, 他.	WAL801CL (epinastine) 錠の湿疹・皮膚炎群, 痒痒群および皮膚痒痒症に対する臨床試験.	臨床医薬. 1992;8:73-86.
5.4.69	久木田淳, 原田昭太郎, 吉田彦太郎, 石橋康正, 新村真人, 山本昇壯, 他.	LAS-90 の痒痒性皮膚疾患 (湿疹・皮膚炎群, 痒痒群および皮膚痒痒症) に対する臨床試験.	臨床医薬. 1994;10:73-88.
5.4.70	久木田淳, 原田昭太郎, 大河原章, 高橋誠, 田上八朗, 石橋康正, 他.	痒痒性皮膚疾患に対する Loratadine の臨床的有用性の検討.	臨床医薬. 1990;6:2443-2456.
5.4.71	吉田彦太郎, 大河原章, 石橋康正, 原田昭太郎, 今村貞夫, 山本昇壯, 他.	セチリジンの湿疹・皮膚炎群, 痒痒群および皮膚痒痒症に対する臨床試験.	基礎と臨床. 1994;28:2147-2162.
5.4.72	西山茂夫, 岡本昭二, 石橋康正, 西川武二, 西岡清.	KW-4679 (塩酸オロパタジン) 錠の痒痒性皮膚疾患に対する臨床試験.	臨床医薬. 1996;12:1615-1640.
5.4.73	石橋康正, 原田昭太郎, 新村真人, 川島眞, 山本昇壯, 吉田彦太郎.	TAU-284 (ベシル酸ベトタスチン) の湿疹・皮膚炎群, 痒痒群および皮膚痒痒症に対する臨床評価.	臨床医薬. 1997;13:1383-1400.

CTD No.- 資料番号	著 者	表 題	掲載誌・その他
5.4.74	森田栄伸.	抗ヒスタミン薬の薬物動態の特性を生かした使い分けは可能か？	宮地良樹 編集. 抗ヒスタミン薬～達人の処方箋 Rx～. 東京：メディカルレビュー社；2013. p. 114-115.
5.4.75	—	大阪府の花粉状況 [CD-R]. 大阪府茨木保健所花粉観測データ；2015	—