ビラノア錠 20 mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.5　臨床に関する概括評価

大鵬薬品工業株式会社

目次

目次 2
略号一覧表 6
2.5 臨床に関する概括評価 9
2.5.1 製品開発の根拠 9
2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類 9
2.5.1.2 目標適応症の臨床的・病態生理学的側面 9
2.5.1.3 臨床試験実施に関する科学的背景・根拠 13
2.5.1.4 臨床開発計画及び臨床試験 16
2.5.1.5 臨床試験デザインの概要 21
2.5.1.6 臨床データパッケージ 28
2.5.1.7 治験相談の経緯 29
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 31
2.5.2.1 生物学的同等性の概観 32
2.5.2.2 絶対的バイオアベイラビリティ 35
2.5.2.3 薬物動態に及ぼす食事の影響 35
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 36
2.5.3.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験による検討 37
2.5.3.2 健康成人における薬物動態 37
2.5.3.3 特別な集団における薬物動態 40
2.5.3.4 薬物動態における内因性要因の影響 43
2.5.3.5 薬物動態における外因性要因の影響 43
2.5.3.6 母集団薬物動態解析 45
2.5.3.7 薬力学作用 47
2.5.3.8 その他の薬力学的試験 49
2.5.4 有効性の概括評価 51
2.5.4.1 有効性評価対象とした臨床試験の概略 51
2.5.4.2 アレルギー性鼻炎 51
2.5.4.3 慢性蕁麻疹，皮膚疾患に伴うそう痒 69
2.5.4.4 特別な患者集団における有効性 82
2.5.4.5 有効性評価のまとめ 83
2.5.5 安全性の概括評価 83
2.5.5.1 安全性の概括評価 83
2.5.5.2 安全性の評価内容 84
2.5.5.3 患者集団の特徴 85
2.5.5.4 曝露の程度 85
2.5.5.5 有害事象 86
2.5.5.6 死亡，その他の重篤な有害事象及び重要な有害事象 89
2.5.5.7 臨床検査値及びバイタルサイン 89

2.5.5.8　心室再分極に及ぼす潜在的影響 89
2.5.5.9　部分集団における安全性 90
2.5.5.10　投与量，投与方法と有害事象との関連性 91
2.5.5.11　相互作用 91
2.5.5.12　有害事象の予防，軽減，管理方法 92
2.5.5.13　長期投与時の安全性 92
2.5.5.14　妊婦，産婦，授乳婦への使用 92
2.5.5.15　過量投与に対する反応 93
2.5.5.16　離脱症状及び反跳現象 93
2.5.5.17　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 93
2.5.5.18　世界における市販後使用経験 93
2.5.5.19　安全性の結論 94
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 95
2.5.6.1　ベネフィット 95
2.5.6.2　リスク 98
2.5.6.3　ベネフィットとリスクに関する結論 99
2.5.7　参考文献 99

図一覧

図 2.5.1.1-1　ビラスチンの構造式 9
図 2.5.1.2.2-1　蕁麻疹の病型と治療目標 13
図 2.5.1.3.1-1　抗ヒスタミン薬の脳内 H_1 受容体占有率. 14
図 2.5.1.6-1　臨床データパッケージ 29
図 2.5.2.1-1　開発段階での生物学的同等性試験の概略 32
図 2.5.3.2.1-1　ビラスチン単回経口投与時の健康成人被験者における血漿中濃度推移（10055010 試験） 38
図 2.5.3.2.2-1　ビラスチン反復経口投与時の健康成人被験者における血漿中濃度推移（10055010 試験） 39
図 2.5.3.2.3-1　ビラノア錠[redacted]（ビラスチン 20 mg 含有）単回経口投与時の血漿中濃度推移（10055070 試験） 40
図 2.5.3.3.2-1　健康被験者に対する重度腎機能又は肝機能低下被験者のクリアランスの割合 42
図 2.5.3.6.1-1　ビラスチンの血漿中濃度推移を表す最終モデル（解析報告[redacted]） 45
図 2.5.3.6.1-2　ビラスチンの膨疹・紅斑抑制作用を表す PK/PD モデル（解析報告[redacted]） 46
図 2.5.4.2.2.1-1　治療期の花粉曝露スケジュール（10055020 試験） 56
図 2.5.4.2.4.2-1　TNSS の変化量の経日推移（10055030 試験） 63
図 2.5.4.3.4.1-1　TSS の変化量の経日推移（10055050 試験） 76

表一覧

表 2.5.1.2.1-1　重症度に応じた花粉症に対する治療法の選択 11
表 2.5.1.4.1-1　臨床試験一覧表 17
表 2.5.1.4.2-1　国内臨床開発の経緯 20
表 2.5.1.4.3-1　海外臨床試験一覧 21
表 2.5.1.5.1-1　国内と海外試験の試験デザインに関する類似・相違点（アレルギー性鼻炎） 24
表 2.5.1.5.2-1　国内と海外試験の試験デザインに関する類似・相違点（慢性蕁麻疹） 27
表 2.5.2-1　国内臨床試験及び生物学的同等性試験に用いた製剤の要約 32
表 2.5.2.1-1　生物学的同等性試験（溶出試験）の一覧 33
表 2.5.2.2-1　経口投与及び静脈内投与時のビラスチンの薬物速度論的パラメータ（BILA2909/BA 試験） 35
表 2.5.2.3-1　ビラスチンの薬物速度論的パラメータの幾何平均値の比（食後/空腹時）及び 90% CI（10055070 試験） 36
表 2.5.3-1　臨床薬理試験の内訳 36
表 2.5.3.2.1-1　ビラスチンの健康成人被験者における薬物速度論的パラメータ（10055010 試験） 38
表 2.5.3.2.3-1　ビラノア錠[redacted]（ビラスチン 20 mg 含有）単回経口投与時の 薬物速度論的パラメータ（10055070 試験） 40
表 2.5.3.3.1-1　腎機能低下被験者及び健康成人被験者におけるビラスチンの C_{max} 及び AUC の比較 41
表 2.5.4.1-1　有効性評価に用いた国内臨床試験一覧（評価資料） 51
表 2.5.4.2-1　アレルギー性鼻炎の有効性評価に用いた国内臨床試験の概要 53
表 2.5.4.2-2　アレルギー性鼻炎の有効性の評価に用いた海外臨床試験の概要 54
表 2.5.4.2.3-1　主な人口統計学的特性及びその他の特性 59
表 2.5.4.2.4.1-1　治験薬投与後 0～3 時間（Day 1）の TNSS の合計（PPS）（10055020 試験） 60
表 2.5.4.2.4.1-2　治験薬投与後 22～26 時間（Day 2）の TNSS の合計（PPS）（10055020 試験） 60
表 2.5.4.2.4.1-3　各症状の効果発現時間（PPS）（10055020 試験） 61
表 2.5.4.2.4.2-1　TNSS の期間平均変化量（FAS）（10055030 試験） 62
表 2.5.4.2.4.2-2　各投与期間における TNSS の期間平均変化量（FAS）（10055030 試験） 63
表 2.5.4.2.4.2-3　Day 1 の治験薬投与後 1 時間の TNSS（FAS）（10055030 試験） 64
表 2.5.4.2.4.3.1-1　通年性アレルギー性鼻炎：TNSS の期間平均の推移（長期有効性評価例）（10055040 試験） 66
表 2.5.4.2.4.3.2-1　季節性アレルギー性鼻炎：TNSS の期間平均の推移（長期有効性評価例）（10055040 試験） 67
表 2.5.4.2.6-1　海外臨床試験の臨床的有効性の要約 69

表 2.5.4.3-1　慢性蕁麻疹，皮膚疾患に伴うそう痒の有効性評価に用いた国内臨床試験の概要 70
表 2.5.4.3-2　慢性蕁麻疹の有効性評価に用いた海外臨床試験の概要 70
表 2.5.4.3.3-1　主な人口統計学的特性及びその他の特性 74
表 2.5.4.3.4.1-1　TSS の期間平均変化量（FAS）（10055050 試験） 74
表 2.5.4.3.4.1-2　TSS の期間平均変化量の要約（FAS）（10055050 試験） 75
表 2.5.4.3.4.2.1-1　慢性蕁麻疹：TSS 及びその期間平均変化量の要約（全期間）（10055060 試験） 78
表 2.5.4.3.4.2.1-2　皮膚疾患に伴うそう痒：かゆみスコア（日中及び夜間の平均）の期間平均変化量の要約（全期間）（10055060 試験） 80
表 2.5.4.3.6-1　海外臨床試験の臨床的有効性の要約（ITT） 82
表 2.5.5.5.1-1　安全性の概要（国内比較試験 2 試験の併合解析） 86
表 2.5.5.5.1-2　安全性の概要（国内第 II/III 相試験 4 試験の併合解析） 87
表 2.5.5.10-1　いずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象及び副作用 （国内比較試験 2 試験の併合解析） 91

略号一覧表

略号	内容
Ae	urinary excretion ratio：尿中排泄率
ANCOVA	analysis of covariance：共分散分析
AUC	area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-24}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hr：投与 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-inf}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinite：投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-t}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to 't' (where t = the final time of detection)：投与 0 時間から最終濃度検出時間（t 時間）までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{312-336}$	area under the plasma concentration-time curve from time 312 to 336 hr：投与 312 時間から 336 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BA	bioavailability：バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein
BP	binding potential：受容体結合能
CI	confidence interval：信頼区間
CL	total clearance：全身クリアランス
CL/F	oral clearance：経口クリアランス
CL_r	renal clearance：腎クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P：シトクロム P450
DSST	digit symbol substitution test
EAACI	the European Academy of Allergology and Clinical Immunology
EDF	the European Dermatology Forum
FAES 錠 10 mg	[redacted]ビラスチン 10 mg を含有する[redacted]の製剤
FAES 錠 20 mg	[redacted]ビラスチン 20 mg を含有する[redacted]の製剤
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
GA^2LEN	the EU-funded network of excellence, the Global Allergy and Asthma European Network
GCP	good clinical practice：医薬品の臨床試験の実施の基準
GFR	glomerular filtration rate：糸球体ろ過量
[redacted]	[redacted]
IC_{50}	50% inhibitory concentration：50%阻害濃度
ICH	International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use：日米欧医薬品規制調和国際会議
IgE	immunoglobulin E：免疫グロブリン E
ITT	intention-to-treat (population)：［治療意図に基づく（集団）］

略号	内容
JRQLQ No 1	japanese rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire No.1：日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票
Ka	absorption rate constant：吸収速度定数
K_{off}	first-order rate constant for loss of the response：一次の効果消失速度定数
K_{on}	zero-order constant for production of response：0 次の効果発現速度定数
MDCK	Madin Darby canine kidney (cell):イヌ腎尿細管（細胞）
MDR1	multidrug resistance protein：多剤耐性タンパク（P-gp と同じ）
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities
mRNA	messenger ribonucleic acid：メッセンジャーRNA
NNSS	non-nasal symptom score：非鼻症状総合スコア（目のかゆみ，涙目，目の充血，耳及び口蓋のかゆみ）
NOS	not otherwise specified：他に特定されない
NTCP	Na^+-taurocholate cotransporting polypeptide：Na^+-依存性胆汁酸共輸送ポリペプチド
OAT	organic anion transporter 1：有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide：有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter：有機カチオントランスポーター
PD	pharmacodynamic(s)：薬力学
PET	positron emission tomography：陽電子放射断層撮影法
P-gp	p-glycoprotein：P 糖タンパク
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態
PPS	per protocol set：（治験実施計画書に適合した対象集団）
PPK	population pharmacokinetic methods：母集団薬物動態（解析）
Q/F	apparent intercompartmental clearance：見かけのコンパートメント間クリアランス
QOL	quality of life：生活の質
QTc	corrected QT：補正 QT（間隔）
QTcF	QT corrected for heart rate by Fridericia’s formula：Fridericia 法により心拍数で補正した QT 間隔（Fridericia 法の補正式：$QT/RR^{0.33}$）
QTcNi	QT corrected for heart rate by individual, linear correction：線形補正し個別の被験者データを用い心拍数で補正した QT 間隔［QTcNi=aQT(1-RR)］
RO	receptor occupancy：受容体占有率
SD	standard deviation：標準偏差
$t_{1/2}$	apparent elimination half-life：見かけの消失半減期
T3NSS	total 3 nasal symptom score：総合鼻 3 症状スコア（鼻 3 症状：鼻汁・くしゃみ・鼻のかゆみ）
t_{max}	time to reach the maximum drug concentration：最高血漿中濃度到達時間
TNSS	total nasal symptom score：総合鼻症状スコア（鼻 4 症状：鼻汁・くしゃみ・鼻閉・鼻のかゆみ）

略号	内容
TOSS	total ocular symptom score：総合眼症状スコア（眼 2 症状：目のかゆみ，涙目）
TSS	total symptoms score：総合症状スコア
TSS_3	total symptom score (3 symptoms)：かゆみの強度程度，膨疹の数，膨疹の最大の大きさの各症状スコアの合計
UAS	urticaria activity score：蕁麻疹活動性スコア
VAS	visual analogue scale：視覚的アナログ尺度
Vc/F	apparent volume of distribution of central compartment：見かけの中央コンパートメントの分布容積
Vd/F	apparent distribution volume：見かけの分布容積
Vp/F	apparent volume of distribution of peripheral compartment：見かけの末梢コンパートメントの分布容積
WAO	the World Allergy Organization
エンカプセル錠 10 mg	FAES 錠 10 mg を[redacted]カプセルに充塡した製剤
エンカプセル錠 20 mg	FAES 錠 20 mg を[redacted]カプセルに充塡した製剤

※文中の「最終製剤」は 2015 年 11 月 13 日に申請した製剤「ビラノア錠[redacted]」を示す.

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　申請医薬品の薬理学的分類

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 H_1 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（図 2.5.1.1-1）.

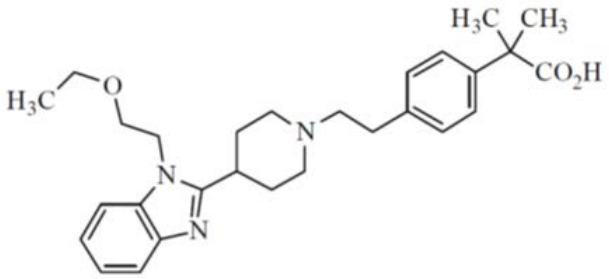


図 2.5.1.1-1　ビラスチンの構造式

本剤は，ヒスタミン H_1 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 H_1 拮抗薬であるセチリジン塩酸塩とほぼ同等で，フェキソフェナジン塩酸塩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ている（第 2.4.2 項）．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塩酸塩 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[2].

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[3].

2.5.1.2　目標適応症の臨床的・病態生理学的側面

今回，以下の効能・効果にて本剤の承認申請を行うに至った.

- 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

以下に目標適応症の臨床的・病態生理学的側面と薬物治療法を示す.

2.5.1.2.1　アレルギー性鼻炎

(1)　病態・疫学

アレルギー性鼻炎は，通年性アレルギー性鼻炎（perennial allergic rhinitis）と季節性アレルギー性鼻炎（seasonal allergic rhinitis）に分けられる．前者の多くはハウスダスト，ダニアレルギーで，

後者のほとんどは花粉症である．鼻アレルギー診療ガイドライン 2013 年版[4]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が約 40%と報告されている．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 H_1 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 A_2 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．

(2)　治療

鼻アレルギー診療ガイドラインには，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[5]．

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る．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，更に表 2.5.1.2.1-1 に従って治療内容をステップアップすると記載されている[5]．

表 2.5.1.2.1-1　重症度に応じた花粉症に対する治療法の選択

<table>
<tr><td>重症度</td><td>初期療法</td><td>軽症</td><td colspan="2">中等症</td><td colspan="2">重症・最重症</td></tr>
<tr><td>病型</td><td></td><td></td><td>くしゃみ・
鼻漏型</td><td>鼻閉型または鼻閉を
主とする充全型</td><td>くしゃみ・
鼻漏型</td><td>鼻閉型または鼻閉を
主とする充全型</td></tr>
<tr><td rowspan="4">治療</td><td rowspan="2">①第２世代
抗ヒスタミン薬
②遊離抑制薬
③抗LTs薬
④抗 PGD_2・TXA_2
薬
⑤Th２サイトカイン
阻害薬

くしゃみ・鼻漏型には①，②，鼻閉型または鼻閉を主とする充全型には③，④，⑤のいずれか１つ。</td><td>①第２世代
抗ヒスタミン薬
②鼻噴霧用
ステロイド薬

①と点眼薬で治療を開始し，必要に応じて②を追加。</td><td>第２世代
抗ヒスタミン薬
＋
鼻噴霧用
ステロイド薬</td><td>抗 LTs薬または
抗PGD_2・TXA_2薬
＋
鼻噴霧用
ステロイド薬
＋
第２世代
抗ヒスタミン薬</td><td>鼻噴霧用
ステロイド薬
＋
第２世代
抗ヒスタミン薬</td><td>鼻噴霧用
ステロイド薬
＋
抗LTs薬または
抗PGD_2・TXA_2薬
＋
第２世代
抗ヒスタミン薬

必要に応じて点鼻用血 管収縮薬を治療開始時 の１～２週間に限って用いる。
鼻閉が特に強い症例では経口ステロイド薬を４～７日間処方で治療 開始することもある。</td></tr>
<tr><td colspan="2">点眼用抗ヒスタミン薬または遊離抑制薬</td><td colspan="2">点眼用抗ヒスタミン薬，遊離抑制薬
またはステロイド薬</td></tr>
<tr><td colspan="3"></td><td colspan="2">鼻閉型で鼻腔形態異常を伴う症例では手術</td></tr>
<tr><td colspan="5">アレルゲン免疫療法</td></tr>
<tr><td colspan="5">抗原除去・回避</td></tr>
</table>

初期療法は本格的花粉飛散期の導入のためなので，よほど花粉飛散の少ない年以外は重症度に応じて季節中の治療に早めに切り換える．

遊離抑制薬：ケミカルメディエーター遊離抑制薬

抗 LTs 薬：抗ロイコトリエン薬

抗 PGD_2・TXA_2 薬：抗プロスタグランジン D_2・トロンボキサン A_2 薬

第 5.4.3 項 参考文献 鼻アレルギー診療ガイドライン 表 35

2.5.1.2.2　蕁麻疹，皮膚疾患に伴うそう痒

(1) 病態・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没する疾患であり，多くはかゆみを伴う．通常の蕁麻疹に合併して，又は単独に，皮膚ないし粘膜の深部を中心とした限局性浮腫は，特に血管性浮腫と呼ぶ．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．肥満細胞活性化機序としては I 型アレルギーが広く知られているが，蕁麻疹の原因として特定の抗原を同定できることは少ない．一方，蕁麻疹には 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，発症してからの期間が 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．感染，食物，疲労・ストレス，IgE 又は高親和性 IgE 受容体に対する自己抗体などが背景，悪化因子となり得るが，いずれの因子も病態の全容を説明できるものではない．皮疹の形は様々で，多くは数十分から数時間以内に消退するが 2，3 日持続する例もある [6].

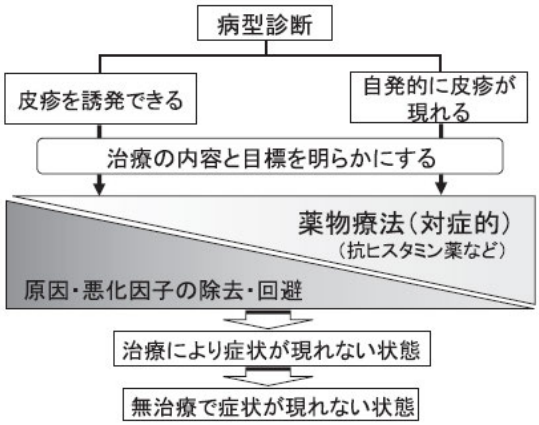
アトピー性皮膚炎は表皮，なかでも角層の異常に起因する皮膚の乾燥とバリアー機能異常という皮膚の生理学的異常を伴い，多彩な非特異的刺激反応及び特異的アレルギー反応が関与して生じる，慢性に経過する炎症と痒疹をその病態とする湿疹・皮膚炎群の一疾患であり，患者の多くはアトピー素因を持つ[7].

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．虫刺されが慢性化して生じる場合が多くみられるが，アトピー性皮膚炎の一症状として現れる場合もある[8].

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，かゆみが身体の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，食品のほか，心因性のものなどが誘因となることがある[9].

(2)　治療

蕁麻疹診療ガイドライン[6]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 H_1 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．皮疹を誘発可能な蕁麻疹では皮疹の誘発因子の同定とそれらの因子を回避することが治療の中心であるのに対し，特発性蕁麻疹では，薬物療法を継続しつつ病勢の鎮静化を図ることが大切である（図2.5.1.2.2-1）．前者では，抗ヒスタミン薬の効果は不十分なことが多く，I 型アレルギーの遅発相及び遅延性圧蕁麻疹を除き，ステロイドの効果は期待できない．一方後者では，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．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ごとに異なるので，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．



蕁麻疹はまず臨床的にその種類を診断し，個々の症例の特徴を踏まえて治療内容を立案することが大切である．特定の刺激に反応して皮疹が現れる場合（刺激誘発性の蕁麻疹と一部の血管性浮腫）では膨疹を誘発する直接的刺激を回避することがより大切であり，自発的に皮疹が現れる（特発性の蕁麻疹及び多くの血管性浮腫）では抗ヒスタミン薬を基本とする薬物療法が中心である．
第 5.4.4 項 参考文献　蕁麻疹診療ガイドライン図 1

図 2.5.1.2.2-1　蕁麻疹の病型と治療目標

日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン[7]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うる薬物療法はなく，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．乾燥及びバリアー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るべきとされている．また，接触皮膚炎診療ガイドライン[10]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）[8]．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）[9]．高齢者が主な対象となることから，中枢抑制をきたさず，インペアードパフォーマンス（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[9,11]．

2.5.1.3　臨床試験実施に関する科学的背景・根拠

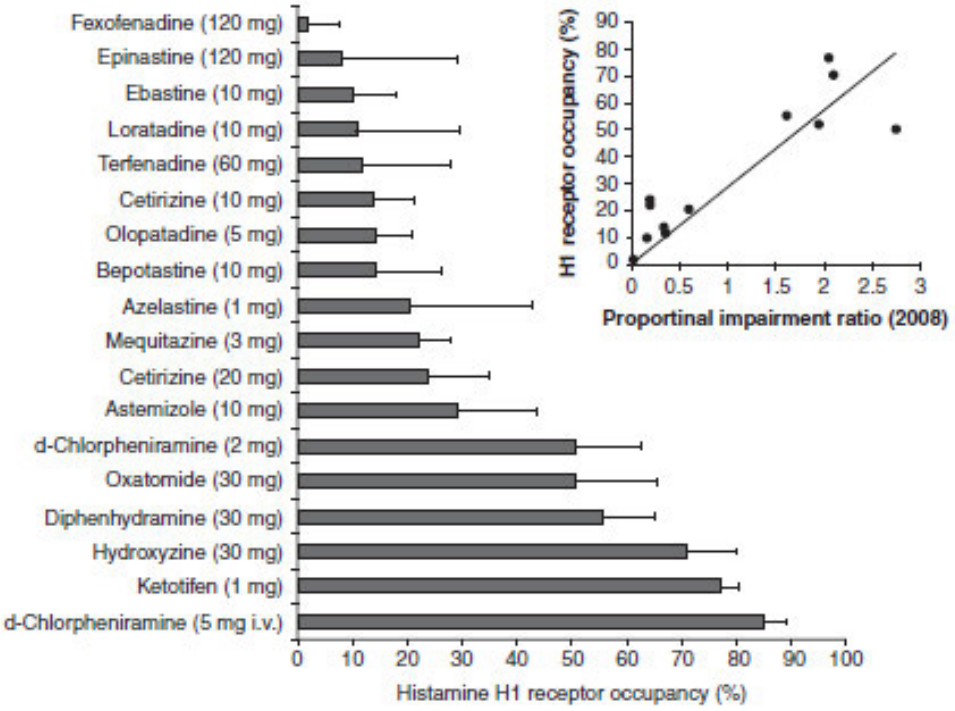
2.5.1.3.1　抗ヒスタミン薬による治療の現状と課題

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[12]．

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 H_1 受容体占有率（RO）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 H_1 占有率との関係を考察して，脳内ヒスタミン H_1 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（図 2.5.1.3.1-1）．国際的な会議［Consensus Group on New Generation Antihistamines (CONGA)］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 H_1 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でも採用されている[7]．後期の第二世代抗ヒスタミン薬は，非鎮静性に属するものが多いが，中枢への移行が薬剤により異なるのは，分子量の大きさ，脂溶性，イオン化の状態（pKa など），血漿タンパク結合率などの薬剤特性に加えて，血液脳関門における輸送系の一つである P 糖タンパク（P-gp）の関与なども関係していると考えられている[15]．



This is a summary of our ongoing measurements of H_1 receptor occupancies after antihistamine administration using [^{11}C] doxepin-PET. The H_1 receptor occupancy by antihistamines is proportional to their sedative effects. Note that H_1 receptor occupancies vary considerably even among second generation antihistamines. With regard to the ideal standard of antihistamines, an expert meeting body called the Consensus Group of New Generation of Antihistamines or CONGA was organized, and a standard based on consensus on ideal, newer generation antihistamines was formulated. In this standard, evaluation of sedative effects using PET is recommended. Antihistamines are classified into three groups: a non-sedative group (H_1 receptor occupancy, 20% or lower), a less sedative group (H_1 receptor occupancy, between 20 and 50%) and a sedative group (H_1 receptor occupancy, higher than 50%). The distinction between non-sedative and less sedative drugs is not very clear. Receptor occupancy (%) is calculated using the following equation:

[1- (H_1R binding at Tmax after taking an antihistamine)/H_1R binding after taking a placebo]×100%

Inset: Correlation between histamine H_1 receptor occupancy and proportional impairment ratios from the literature of randomized, placebo-controlled, double-blind trials.

第 5.4.12 項 参考文献 Yanai K. et al. Figure 4

図 2.5.1.3.1-1　抗ヒスタミン薬の脳内 H_1 受容体占有率.

国際的なガイドラインである Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) [16] 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/GA^{2}LEN/EDF/WAO[17] 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．

現状，非鎮静性に分類される既承認の薬剤としては，フェキソフェナジン塩酸塩，エピナスチン塩酸塩，エバスチン，ロラタジン，セチリジン塩酸塩，オロパタジン塩酸塩及びベポタスチンベシル酸塩（図 2.5.1.3.1-1），並びにレボセチリジン塩酸塩 [18] 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塩酸塩 [19] 及びロラタジン [20] のみである．

鼻アレルギー診療ガイドラインでは，理想的な抗ヒスタミン薬の条件として，以下のものが挙げられている [5].

- 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

非鎮静性の第二世代抗ヒスタミン薬は理想的な抗ヒスタミン薬の条件を満たしているものが多いが，以下のような利便性に課題のあるものもある．

- 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，最大血中濃度到達時間が遅くなり，当該薬物代謝酵素阻害薬との相互作用が生じるもの
- 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．

抗ヒスタミン薬に求められるのは，服用しながら通常の社会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（impaired performance）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 [12]．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 [21,22].

抗ヒスタミン薬は，患者の重症度，合併症に応じて他の治療薬が併用されること，職業（自動車運転等の従事者，学生等），年齢，併用薬の有無により使い分けされること，患者の生活様式や好みによって服薬コンプライアンスの良い薬剤を選択すること，治療履歴を勘案して他の抗ヒスタミン薬へのスイッチ等も行われることから，上記の理想とされる条件をすべて満たし，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．

2.5.1.3.2　本剤開発の意義

本剤は, PET を用いた試験で本剤 20 mg 単回投与時の脳内ヒスタミン H_1RO が-3.92±14.39%［平均値±標準偏差（SD）］で [23]，フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg 単回投与時の-8.0%［95%信頼区間（CI） -26.7〜10.6%］[18] と同じくほぼゼロであり，脳内ヒスタミン H_1 受容体を占有しない（脳内移行のない）非鎮静性に属する第二世代抗ヒスタミン薬である．

また，本剤は，海外臨床試験結果から理想的な抗ヒスタミン薬の上記条件を満たしていると考えられる．

- 花粉曝露室を用いた曝露試験で本剤の単回投与は比較薬（セチリジン塩酸塩 10 mg，フェキソフェナジン塩酸塩 120 mg）と同じく投与 1 時間後に効果を発現し，投与後 22 時間以上効果が持続する [24]
- 副作用の眠気の発現割合はプラセボと同程度である [25]
- 1 日 1 回 20 mg の 1 年間の長期投与試験で安全性が確認されている [26]
- 本剤は 1 日 1 回投与であるため，服薬コンプライアンスに優れることが期待される

一方，本剤は，P-gp や有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）の基質となることから，P-gp 阻害薬（エリスロマイシン，ケトコナゾール等）との併用により血漿中薬物濃度が増加し，グレープフルーツジュース類との併用により血漿中薬物濃度は低下する．また，食事の影響を受けバイオアベイラビリティ（BA）は低下し，空腹時投与が推奨されることから，一部投与方法については利便性に課題があるものの，以下のことから相対的には有用性に優れた薬剤であると考えた．

- 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 [25]
- 薬物代謝酵素（CYP）の阻害及び誘導作用を有さない [27]
- 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 [28]
- 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 [29]
- 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 [30]
- 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 [31]
- 海外検証的試験でアレルギー性鼻炎 [32,33]，慢性特発性蕁麻疹 [34] に対する有効性と安全性が確認され，類薬［セチリジン塩酸塩 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す
- ヒスタミン H_1 受容体に選択性を示すカルボキシル基タイプである [35]

したがって，ビラスチン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，本邦においても本剤を開発する意義があると考えた．

2.5.1.4　臨床開発計画及び臨床試験

2.5.1.4.1　臨床試験一覧表

本剤の臨床試験一覧表を表 2.5.1.4.1-1 に示した．

表 2.5.1.4.1-1　臨床試験一覧表

試験の種類	試験番号	試験略名	投与量	投与期間	対象	実施地域	資料区分	添付場所
バイオアベイラビリティ	10055070	最終製剤を用いた食事の影響試験	20 mg 空腹時 20 mg 食後	単回投与/期	健康成人男性	国内	評価	5.3.1.1 1
	BILA459-02	食事の影響試験	20 mg 空腹時 20 mg 食後	単回投与/期	健康成人男性	海外	参考	5.3.1.1 2
	BILA459-12	食事の影響試験	20 mg 空腹時 20 mg 食後（低脂肪食） 20 mg 食後（高脂肪食）	単回投与/期	健康成人	海外	参考	5.3.1.1 3
	BILA2909/BA (CUNFI-0908)	絶対的バイオアベイラビリティ	20 mg 経口投与 10 mg 静脈内投与	単回投与/期	健康成人	海外	参考	5.3.1.1.4
臨床薬物動態試験	10055010	単回及び反復投与試験	単回投与： 10 mg, 20 mg, 50 mg, プラセボ 反復投与： 20 mg, 50 mg, プラセボ	単回投与, 反復投与 : 14 日間	健康成人男性	国内	評価	5.3 3 1 1
	BILA459-08	用量漸増による単回投与及び高用量反復投与試験	単回投与： 120 mg, 160 mg, 200 mg, 220 mg, プラセボ 反復投与： 140 mg, 200 mg, プラセボ	単回投与, 反復投与：7 日間	健康成人	海外	参考	5.3 3 1 2
	BILA459-13	［^{14}C］-ビラスチンのマスバランスと代謝	［^{14}C］-ビラスチン 20 mg	単回投与	健康成人男性	海外	参考	5.3.3 1 3
	BILA459-01	用量漸増による単回投与試験	2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 50 mg, 80 mg, 100 mg, プラセボ	単回投与	健康成人男性	海外	参考	5.3.3.1.4
	BILA459-03	用量漸増による反復投与試験	10 mg, 20 mg, 50 mg, 100 mg, プラセボ	14 日間	健康成人男性	海外	参考	5.3.3.1 5
	BILA459-05	年齢及び性別の影響	20 mg	単回投与	健康成人	海外	参考	5.3.3.3 1
	BILA2808/RI	腎機能低下患者における薬物動態	20 mg	単回投与	健康成人，腎機能障害患者	海外	参考	5.3.3.3 2
	BILA459-06	エリスロマイシンとの薬物相互作用	ビラスチン 20 mg(Day 1-6 及び Day 14-20) エリスロマイシン 1500 mg(Day 8-20)	20 日間	健康成人	海外	参考	5.3.3.4 1
	BILA459-07	ケトコナゾールとの薬物相互作用	ビラスチン 20 mg(Day 7-12 及び Day 14-19) ケトコナゾール 400 mg(Day 1-12)	19 日間	健康成人	海外	参考	5.3.3.4 2
	BILA459-11	ジルチアゼムとの薬物相互作用	ビラスチン 20 mg，ビラスチン 20mg+ジルチアゼム 60 mg	単回投与/期	健康成人	海外	参考	5.3.3.4 3
	BILA459-10	薬物動態に及ぼすグレープフルーツジュースの影響	ビラスチン 20 mg，ビラスチン 20 mg+グレープフルーツジュース	単回投与/期	健康成人	海外	参考	5.3.3.4.4

表 2.5.1.4.1-1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類	試験番号	試験略名	投与量	投与期間	対象	実施地域	資料区分	添付場所
臨床薬力学的試験	BILA2707/UMA	ドライビング試験	20 mg, 40 mg, プラセボ, ヒドロキシジン 50 mg（陽性対照薬）	8 日間/期	健康成人	海外	参考	5.3.4.1 1
	BILA3111/PET	脳内ヒスタミン H_1 受容体占有率	20 mg, プラセボ, ヒドロキシジン 25 mg（陽性対照薬）	単回投与/期	健康成人	海外	参考	5.3.4.1 2
	BILA459-09	QT/QTc 評価試験	20 mg, 100 mg, ビラスチン 20 mg+ケトコナゾール 400 mg, モキシフロキサシン 400 mg（陽性対照薬）, プラセボ	4 日間/期	健康成人	海外	参考	5.3.4.1 3
	BILA459-04	薬物動態及び抗ヒスタミン活性試験	2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 50 mg, プラセボ, セチリジン 10 mg（陽性対照薬）	単回投与/期	健康成人男性	海外	参考	5.3.4.1.4
	CIM/02/100/01	中枢神経系への影響	20 mg, 40 mg, 80 mg, プラセボ, ヒドロキシジン 25 mg（陽性対照薬）	7 日間/期	健康成人	海外	参考	5.3.4.1 5
	CIM/04/100/07	アルコール併用時の中枢神経系への影響	ビラスチン 20 mg+アルコール, ビラスチン 80 mg+アルコール, ヒドロキシジン 25 mg+アルコール, セチリジン 10 mg+アルコール, プラセボ+アルコール, プラセボ	単回投与/期	健康成人	海外	参考	5.3.4.1.6
	CIM/06/100/01	ロラゼパム併用時の中枢神経系への影響	ビラスチン 20 mg+ロラゼパム 3 mg, ロラゼパム 3 mg, プラセボ	8 日間/期	健康成人	海外	参考	5.3.4.1.7
有効性及び安全性試験	10055020	第 II 相 スギ花粉曝露試験	10 mg, 20 mg, プラセボ, フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg×2	1 日間/期	季節性アレルギー性鼻炎患者（スギ花粉症）	国内	評価	5.3.5.1 1
	10055030	第 III 相 プラセボ対照二重盲検比較試験	20 mg, プラセボ, フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg×2	最長 17 日間	通年性アレルギー性鼻炎患者	国内	評価	5.3 5 1 2
	BILA0401/RAE	第 II 相 用量反応試験	5mg, 10 mg, 20 mg, プラセボ	14 日間	季節性アレルギー性鼻炎患者	海外	参考	5.3.5.1 3
	BILA0701/RAE	第 II 相 用量反応試験	2.5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, プラセボ	14 日間	季節性アレルギー性鼻炎患者	海外	参考	5.3.5.1.4
	BILA0501/RAP	第 II 相 用量反応試験	10 mg, 20 mg, 30 mg, プラセボ	28 日間	通年性アレルギー性鼻炎	海外	参考	5.3.5.1 5
	BILA2306/ACC	第 II 相 花粉曝露試験	ビラスチン 20 mg, セチリジン 10 mg, フェキソフェナジン塩酸塩 120 mg, プラセボ	単回投与/期	季節性アレルギー性鼻炎患者（草花粉）	海外	参考	5.3.5.1.6
	BILA0802/RAE	第 III 相 プラセボ対照二重盲検比較試験	20 mg, 40 mg, プラセボ, セチリジン 10 mg（陽性対照薬）	14 日間	季節性アレルギー性鼻炎患者	海外	参考	5.3.5.1.7
	BILA1003/RAE	第 III 相 プラセボ対照二重盲検比較試験	20 mg, プラセボ, デスロラタジン 5 mg（陽性対照薬）	14 日間	季節性アレルギー性鼻炎患者	海外	参考	5.3.5.1.8
	BILA1704/RAE	第 III 相 プラセボ対照二重盲検比較試験	20 mg, プラセボ, セチリジン 10 mg（陽性対照薬）	14 日間	季節性アレルギー性鼻炎患者	海外	参考	5.3.5.1 9

表 2.5.1.4.1-1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類	試験番号	試験略名	投与量	投与期間	対象	実施地域	資料区分	添付場所
有効性及び安全性試験	BILA1503/RAP	第 III 相 プラセボ対照二重盲検比較試験+長期投与試験	二重盲検期間：20 mg, プラセボ，セチリジン 10 mg（陽性対照薬） 非盲検期間：20 mg	二重盲検期間：28 日間 非盲検期間：12 ヶ月	通年性アレルギー性鼻炎患者	海外	参考	5.3.5.1.10
	10055050	第 II/III 相 プラセボ対照二重盲検比較試験	10 mg, 20 mg, プラセボ	最長 17 日間	慢性蕁麻疹患者	国内	評価	5.3.5.1.11
	BILA0601/UCI	第 II 相 用量反応試験	10 mg, 20 mg, 30 mg, プラセボ	28 日間	慢性特発性蕁麻疹患者	海外	参考	5.3.5.1.12
	BILA2006/UCI	第 III 相 プラセボ対照二重盲検比較試験	20 mg, プラセボ，レボセチリジン塩酸塩 5 mg（陽性対照薬）	28 日間	慢性特発性蕁麻疹患者	海外	参考	5.3.5.1.13
	10055040	第 III 相 長期投与試験	20 mg	通年性アレルギー性鼻炎：12 週（治療期）+最長 40 週（継続治療期） 季節性アレルギー性鼻炎：12 週	通年性アレルギー性鼻炎患者 季節性アレルギー性鼻炎患者（スギ花粉症）	国内	評価	5.3.5.2.1（治療期），5.3.5.2.1（全期間）
	10055060	第 III 相 長期投与試験	20 mg	12 週（治療期）+最長 40 週（継続治療期）	慢性蕁麻疹患者，皮膚疾患（湿疹・皮膚炎，痒疹，皮膚そう痒症）に伴うそう痒患者	国内	評価	5.3.5.2.3（治療期），5.3.5.2.3（全期間）
	BCRU/11/Bil-AR/001	第 III 相 非盲検並行群間比較試験	20 mg, デスロラタジン 5 mg	28 日間	アレルギー性鼻炎（通年性，季節性）	海外	参考	5.3.5.4 1
	YCD159	第 III 相 プラセボ対照二重盲検比較試験	20 mg, プラセボ，デスロラタジン 5 mg（陽性対照薬）	14 日間	季節性アレルギー性鼻炎	海外	参考	5.3.5.4 2

2.5.1.4.2　国内臨床開発計画

本剤は，スペインの FAES FARMA 社が創製した新規ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬である．海外では[redacted]年から臨床開発が開始され，19 件の臨床第 I 相試験，5 件の臨床第 II 相試験，5 件の臨床第 III 相試験が実施され，2009 年 2 月に欧州連合（EU）の 28 ヶ国を指定国としてドイツ連邦医薬品・医療機器庁（BfArM）に申請された．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 の空腹時服薬（例えば，朝食 1 時間前又は 2 時間後）を用法・用量として 2010 年 9 月にアイスランドで承認されて以来，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 2.5.1.4.2-1 に示した．

開発開始当初は，日米欧医薬品規制調和国際会議（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（PK）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[redacted]月）．その結果，本剤の PK 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[redacted]相談/受付番号：#P[redacted]）を[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施し，[redacted]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 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，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 7～11 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 PK 及び PK 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.

国内で実施した臨床第 III 相試験の結果から，本剤のアレルギー性鼻炎，慢性蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒に対する有効性及び安全性が示されたと考え，製造販売承認申請に至った.

表 2.5.1.4.2-1　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[redacted]相談	-	[redacted]
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

2.5.1.4.3　海外臨床データの利用計画

本申請では，海外臨床データはすべて参考資料として利用した．海外臨床試験一覧を表 2.5.1.4.3-1 に示した.

BA に関する試験の参考資料は，海外試験の食事の影響試験 2 試験と絶対的 BA を検討した臨床第 I 相試験 1 試験とした.

臨床薬力学（PD）試験の参考資料は，本剤の自動車運転に及ぼす影響を評価した試験 1 試験，脳内ヒスタミン H_1RO を評価した試験 1 試験，Through QT/補正 QT（QTc）試験 1 試験，中枢神経系への潜在的リスクを評価した 3 試験，ヒトでの抗ヒスタミン活性を評価した試験 1 試験とした.

臨床 PK 試験の参考資料は，単回及び反復投与試験 1 試験，単回投与試験 1 試験，反復投与試験 1 試験，マスバランスを検討した試験 1 試験，年齢及び性別の影響試験 1 試験，腎機能低下患者における PK 試験 1 試験，エリスロマイシン，ケトコナゾール，ジルチアゼム及びグレープフルーツジュースとの薬物相互作用を評価した 4 試験とした．

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は，臨床第 II 相試験 5 試験，臨床第 III 相試験の 7 試験とした．

なお，海外臨床試験の利用にあたっては，PK 及び PD 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（BILA459-01 試験, BILA459-03 試験, BILA2909/BA 試験，BILA459-04 試験）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 PK 及び PD に大きな民族差は認められなかったことから，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 2.5.1.4.3-1　海外臨床試験一覧

試験の種類		試験番号（試験略名）
バイオアベイラビリティ		BILA459-02（食事の影響試験）
		BILA459-12（食事の影響試験）
		BILA2909/BA (CUNFI-0908)（絶対的バイオアベイラビリティ）
臨床薬力学的試験		BILA2707/UMA（ドライビング試験）
		BILA3111/PET（脳内ヒスタミン H_1受容体占有率）
		BILA459-09（QT/QTc 評価試験）
		BILA459-04（薬物動態及び抗ヒスタミン活性試験）
		CIM/02/100/01（中枢神経系への影響）
		CIM/04/100/07（アルコール併用時の中枢神経系への影響）
		CIM/06/100/01（ロラゼパム併用時の中枢神経系への影響）
臨床薬物動態試験		BILA459-08（用量漸増による単回投与及び高用量反復投与試験）
		BILA459-01（用量漸増による単回投与試験）
		BILA459-03（用量漸増による反復投与試験）
		BILA459-13（[^{14}C]-ビラスチンのマスバランスと代謝）
		BILA459-05（年齢及び性別の影響）
		BILA2808/RI（腎機能低下患者における薬物動態）
		BILA459-06（エリスロマイシンとの薬物相互作用）
		BILA459-07（ケトコナゾールとの薬物相互作用）
		BILA459-11（ジルチアゼムとの薬物相互作用）
		BILA459-10（薬物動態に及ぼすグレープフルーツジュースの影響）
有効性及び安全性試験	アレルギー性鼻炎	BILA0401/RAE（第 II 相 用量反応試験）
		BILA0701/RAE（第 II 相 用量反応試験）
		BILA0501/RAP（第 II 相 用量反応試験）
		BILA2306/ACC（第 II 相 花粉曝露試験）
		BILA0802/RAE（第 III 相 プラセボ対照二重盲検比較試験）
		BILA1003/RAE（第 III 相 プラセボ対照二重盲検比較試験）
		BILA1704/RAE（第 III 相 プラセボ対照二重盲検比較試験）
		BILA1503/RAP（第 III 相 プラセボ対照二重盲検比較試験+長期投与試験）
		BCRU/11/Bil-AR/001（第 III 相 陽性対照非盲検比較試験）
		YCD159（第 III 相 プラセボ対照二重盲検比較試験）
	慢性蕁麻疹	BILA0601/UCI（第 II 相 用量反応試験）
		BILA2006/UCI（第 III 相 プラセボ対照二重盲検比較試験）

2.5.1.5　臨床試験デザインの概要

以下に各申請適応症を対象とした国内臨床試験デザインの概要を示した．なお，本剤の[redacted]設定した．また，海外試験にお

ける有効性データを補足的な説明に利用するための適切性を検討するために，国内外試験（臨床第 III 相試験）の試験デザイン等の相違点についても記載した.

2.5.1.5.1 アレルギー性鼻炎

アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内臨床試験として，臨床第 II 相試験（10055020 試験），臨床第 III 相比較試験（10055030 試験）及び臨床第 III 相長期投与試験（10055040 試験）を実施した.

(1) 臨床第 II 相試験（10055020 試験）

本試験は，成人スギ花粉症患者を対象に，スギ花粉曝露室を用いて本剤単回投与時の有効性及び安全性についてプラセボを対照に比較検討することを主目的に，ランダム化プラセボ対照二重盲検 4 期 4 群クロスオーバー比較試験として実施した. 薬効評価は, 2 日連続でスギ花粉曝露（8000 個/m^3 の花粉濃度）を 4 時間受けることで行った．主要評価項目は，1 回目の治験薬投与後 0～3 時間（Day 1）の総合鼻症状スコア（TNSS）の合計とし，副次評価項目として，1 回目の治験薬投与後 22～26 時間（Day 2）の TNSS の合計及び効果発現時間（Day 1）等を設定した．主要評価項目は，本剤の治療効果（鼻症状の緩解）をプラセボと比較すること，副次評価項目は本剤の治療効果の持続性と速効性を評価するために設定した．主要評価項目については，プラセボに対する本剤 20 mg の優越性を確認するために必要な患者数を，海外試験（BILA2306/ACC）を参考に設定し，脱落率も考慮して，目標被験者数を 130 名に設定した．被験者は，曝露室入室前，曝露開始から 4 時間後（花粉曝露終了時）まで 15 分置きに各症状スコア（鼻汁，くしゃみ，鼻閉，鼻のかゆみ，目のかゆみ，涙目）を，0-4 のスコア（0：症状無し，1：軽い，2：やや重い，3：重い，4：非常に重い）で評価した．本評価法は，曝露試験での症状を評価するための一般的な方法であり，TNSS の合計は，経時的な治療効果を総合的に評価するために設定した．用量反応性を探索的に検討するために，本剤 20 mg 及び 10 mg を設定し，Day 1 のスギ花粉曝露開始 1 時間後に単回経口投与した．陽性対照薬として，フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg を設定し，Day 1 のスギ花粉曝露開始 1 時間後と初回投与 12 時間後の 2 回経口投与した. 海外試験では治療効果を確認するために抗原曝露後に投与することで薬効評価することが多いが [36]，国内では予防的（抗原曝露前）に投与されることが多い．本試験は，海外試験（BILA2306/ACC）の再現性を確認することも目的の一部でもあったため，国内治験としては初めて抗原曝露後の治験薬投与による薬効評価の試験デザインを採用した.

(2) 臨床第 III 相比較試験（10055030 試験）

本試験は，通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に，本剤 20 mg のプラセボに対する優越性を検証することを主目的に，ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験として実施した.

先行して実施した臨床第 II 相試験（10055020 試験）で，本剤 20 mg と 10 mg の群間では，有効性評価項目に有意な差を認めなかったものの，Day 1 の TNSS の合計では本剤 20 mg 群は，フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg 群に対し有意差を認め，フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg 1 日 2 回投与と同程度以上の速効性と持続性を示した．したがって，アレルギー性鼻炎における至適用量は 20 mg 1 日 1 回投与と想定されたことから，本剤 20 mg，プラセボ，フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg の 3 群で実施した.

ランダム化前に無治療期間とプラセボ投与期間（単盲検）を含む観察期間（スクリーニング検査日から本登録日）と治療期（二重盲検：登録日の翌日より 14～17 日間）を設定した．主要評価

項目は，TNSS の期間平均変化量［ベースライン（Day -3～0 の 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 TNSS スコアの変化量］とした．本剤 20 mg のプラセボに対する優越性を検証するために必要な患者数を，海外試験（BILA1503/RAP）を参考に算出し，治療期の脱落率を 10%程度考慮し，目標患者数（本登録例）として 3 群で 750 名を設定した．

TNSS のうち，鼻汁，くしゃみ，鼻閉スコアは，鼻アレルギーの診療ガイドライン[5]に従いスコア化し（0～4 点），鼻内そう痒感は既存薬の評価方法に従いスコア化（0～3 点）した．鼻症状は日内変動や日間変動が大きいため，投与終了前一定期間の平均値として評価することを勧めるとの機構の意見を参考に，治療前 4 日間の平均 TNSS からの治療期最終日から前 4 日間の平均 TNSS の変化量（期間平均変化量）を主要評価項目として設定した．対象患者の選択・除外基準は，通年性アレルギー性鼻炎を対象とした臨床試験で用いられる一般的な基準を設定したが，本登録基準として，中等症以上の鼻症状（くしゃみ・鼻漏型）を有し，placebo high responder（TNSS が 40%以上減少），TNSS の変動が大きい患者（TNSS の変動幅が 3 を超える）を除外する規定を設定した．

海外試験として臨床第 III 相試験（BILA1003/RAE 試験，BILA1704/RAE 試験）をアレルギー性鼻炎における有効性データを補足的に説明するために利用した．国内試験（10055030 試験）とこれら海外試験の試験デザインに関する類似・相違点について表 2.5.1.5.1-1 に示した．

国内と海外臨床試験では，ガイドラインや治験実施上の観点から，鼻炎症状スコア（海外：4 段階，日本：5 段階），鼻炎症状スコアの定義（海外：症状のつらさ，日本：くしゃみ，鼻汁は回数，鼻閉・鼻内そう痒感は程度），主要評価項目等の違いがあるが，以下の理由から，本剤の有効性を補足的に説明することは可能と考えた．

- プラセボ対照の二重盲検比較試験デザインである
- 本剤の用法・用量は同一である
- 患者評価での観察項目（鼻炎症状）はほぼ類似している
- 既承認の類薬を参考薬又は陽性対照薬として設定し，類薬の有効性から試験の妥当性を説明可能となっている
- 既承認の海外先行開発型の第二世代抗ヒスタミン薬も海外試験成績を国内の有効性評価に利用している

表 2.5.1.5.1-1　国内と海外試験の試験デザインに関する類似・相違点（アレルギー性鼻炎）

	国内試験（10055030）	海外試験（BILA1003/RAE, BILA1704/RAE）
試験デザイン	ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験	ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験
対象疾患	通年性アレルギー性鼻炎	季節性アレルギー性鼻炎
主目的	本剤 20 mg のプラセボに対する優越性を検証する	本剤 20 mg の有効性を陽性対照薬及びプラセボを対照に比較する
群構成	ビラスチン 20 mg，プラセボ，フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg×2（参照薬）	ビラスチン 20 mg，プラセボ，デスロラタジン 5 mg（BILA1003/RAE），セチリジン 10 mg（BILA1704/RAE）
患者数（計画）	750 名（250 名/群）	660 名（220 名/群）
主要評価項目	Day 10～13 の TNSS の期間平均変化量	Day 0～14 の患者の reflective な評価による TSS の AUC
二重盲検化手法	識別不能な錠剤（ダブルダミー）	錠剤をカプセルに充填
用法・用量	観察期（単盲検） Day -6～0 の 7 日間プラセボ錠投与（1 日 2 回） 治療期（二重盲検） ・ ビラスチン：1 日 1 回 14 日間経口投与（朝空腹時），2 回目はプラセボ錠投与 ・ フェキソフェナジン塩酸塩：1 日 2 回 14 日間経口投与（朝空腹時）	<BILA1003/RAE> 観察期：1 日 1 回 7 日間プラセボ錠投与 治療期：1 日 1 回 14 日間経口投与（空腹時）（錠剤をカプセル充填） <BILA1704/RAE> 治療期：1 日 1 回 14 日間経口投与（空腹時）（錠剤をカプセル充填）
主な選択基準	・ 満 18 歳以上 74 歳以下の患者（性別不問） ・ 2 年以上症状を有する ・ 鼻誘発テスト（ハウスダスト）が陽性	・ 12 歳～70 歳の男性又は女性 ・ 2 年前から季節性アレルギー性鼻炎の既往歴がある ・ プリックテストが陽性 ・ 仮登録時（Day-7）に TNSS が 6 点以上（最大 12 点）（BILA1003/RAE のみ）
主な本登録基準	［主な選択基準］ ・本登録前 3 日間の TNSS の合計が 16 点以上（最大 45 点） ・本登録前 3 日間の鼻汁，くしゃみスコアのいずれかの合計が 5 点以上（最大 12 点） <除外基準> ・本登録前 3 日間の鼻閉スコアが 1 日でもスコア 4 であった患者 ・本登録前 3 日間の TNSS の変動幅が 3 を超える患者 ・本登録前 3 日間の TNSS の合計が仮登録前 3 日間の TNSS の合計より 40%以上減少した患者	<BILA1003/RAE> ［主な選択基準］ ・ 直前 6 回の reflective な TNSS が 36 点以上（最大 72 点） <BILA1704/RAE> ［主な選択基準］ ・ 直前 6 回の TNSS が 36 点以上（最大 72 点） ・ Day 0 の instantaneous な評価による TNSS が 6 点以上（最大 12 点）
割付因子	割付因子：本登録前 3 日間の TNSS の合計：16～23 点，24 点以上	－
有効性の評価方法	下記症状スコアについて reflective な患者評価（日記） ・鼻症状スコア［くしゃみ発作，鼻汁，鼻閉，鼻内そう痒感－くしゃみ発作，鼻汁：1 日の回数（0-4 点），鼻閉：程度（0-4 点），鼻内そう痒感：程度（0-3 点）］，TNSS の最大値：15 点/日 ・眼症状スコア［目のかゆみ，流涙：程度（0-4 点）］，総合眼症状スコア（TOSS）の最大値：8 点/日 ・総合症状スコア（TSS）：TNSS+TOSS（最大値：23 点/日） その他の有効性評価方法として下記を設定 ・Day 1 の治験薬投与前，投与後 1 時間，2 回目投与前の鼻症状スコア［instantaneous な患者評価：程度（0-4 点），最大 16 点/時点］ ・QOL（日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票） ・日常生活の支障度（患者評価） ・全般的治療満足度（患者評価） ・治療改善率 ・鼻腔所見（医師評価）	<BILA1003/RAE> 1) 下記症状スコアについて reflective な患者評価［日記：1 日 2 回評価（AM/PM）］ ・ 鼻症状スコア［くしゃみ発作，鼻汁，鼻閉，鼻内そう痒感：程度（0-3 点）］，TNSS の最大値：12 点/時点 ・ 非鼻症状スコア［目のかゆみ，涙目，目の充血，耳及び口蓋のかゆみ：程度（0-3 点）］，非鼻症状総合スコア（NNSS）の最大値：12 点/時点 2) Instantaneous な医師評価（来院時のみ） 3) 鼻炎 QOL 調査票（患者評価） <BILA1704/RAE> BILA1003/RAE の患者評価に instantaneous な評価（1 日 2 回）を追加 <2 試験に共通した評価> ・ 視覚的アナログ尺度（VAS）を用いたアレルギー性鼻炎が原因の不快感の全般的評価（患者評価） ・ 臨床全般印象尺度（CGI）（医師評価）
有効性評価の参考としたガイドライン等	・鼻アレルギー診療ガイドライン（2013 年版）	・ FDA Guidance for Industry. Allergic Rhinitis: Clinical Development Programs for Drug Products. Draft guidance, April 2000. ・ Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of allergic rhino-conjunctivitis. CHMP/EWP/2455/02. EMEA. October 2004.

(3) 臨床第 III 相長期投与試験（10055040 試験）

本試験は，通年性アレルギー性鼻炎及び季節性アレルギー性鼻炎（花粉症）患者を対象に，本剤 20 mg の長期投与での安全性を検討することを主目的に，長期投与での有効性を検討することを副次目的として，非盲検試験として実施した．

同意取得後に適格性の確認後，仮登録を行い，観察期に移行し，規定の評価を行い治療期移行時の選択基準に合致し，除外基準に抵触しないことを確認した被験者を本登録した．治療期は本剤 20 mg 錠を 1 日 1 回 12 週間経口投与し（空腹時），継続治療期移行基準に合致した場合（通年性アレルギー性鼻炎患者のみ）は，継続治療期へ移行し最長 52 週間の長期投与を行う試験デザインとした．対象とする患者の選択・除外基準は前述の比較試験とほぼ類似する基準とした．本治験では，国内で実施された類薬のアレルギー性鼻炎に対する長期投与試験の多くが，8～12 週間の投与期間として長期投与時の安全性及び有効性を評価していること，スギ・ヒノキ花粉は通常 1～5 月に飛散し，対症療法である本薬の投与期間は 2～5 月の間の 3 ヶ月程度と想定されることから，通年性アレルギー性鼻炎及び季節性アレルギー性鼻炎に共通する治療期の投与期間を 12 週間と設定した．また，通年性アレルギー性鼻炎患者の中には更に継続して治療が必要な被験者も想定されるため，最長 52 週間まで投与可能とする設定とした．

ICH E1 ガイドライン「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間」について（平成 7 年 5 月 24 日，薬審第 592 号）では 100 例の被験者に対して最低 1 年間投与して得られた成績が必要とされている．そこで，機構からの助言も参考に，通年性アレルギー性鼻炎患者と後述する皮膚疾患患者での 1 年間の長期投与試験の合計例数として 100 名程度を集積するために必要な目標患者数として，通年性アレルギー性鼻炎患者の目標患者数を 60 名とし（後述する皮膚疾患患者での長期投与試験の目標患者数 170 名と併せて 230 名），季節性アレルギー性鼻炎も同数の 60 名を設定した．

2.5.1.5.2　蕁麻疹，皮膚疾患に伴うそう痒

慢性蕁麻疹患者を対象とした国内臨床試験として，臨床第 II/III 相比較試験（10055050 試験）及び慢性蕁麻疹又は皮膚疾患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) 臨床第 II/III 相比較試験（10055050 試験）

本試験は，慢性蕁麻疹患者を対象に，本剤の用量反応性（10 mg，20 mg）を検討し，本剤 20 mg のプラセボに対する優越性を検証することを主目的に，ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験として実施した．

同意取得後に適格性を確認し仮登録を行い，観察期に移行し，観察期規定の評価を行い本登録時の選択基準・除外基準を確認した患者を本登録した．治療期では治験薬を 14 日間（最大 17 日間）服薬した．主要評価項目は，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 4 日間の平均スコア）に対する Day 8～14 の計 7 日間の平均 TSS スコアの変化量］とした．本剤 20 mg のプラセボに対する優越性を検証するために必要な患者数を，海外試験（BILA2006/UCI）を参考に算出し，治療期の脱落率を 10%程度考慮し，目標患者数（本登録例）として 3 群で 300 名を設定した．

慢性蕁麻疹の国際的な評価方法としては，膨疹（1 日の膨疹発現数）とかゆみ（程度）を患者自身が一定期間評価し，7 日間の合計として算出する urticaria activity score（UAS）があるが [37]，国内には有効性評価に関するガイドラインはない．UAS については，国内試験で利用された経験がないことから，過去に類薬で実施された臨床試験 [38] を参考に，発斑スコア［紅斑，膨疹，総合：程度（0-3 点/日）］とかゆみスコア［日中，夜間：程度（0-4 点/時点）］を患者自身が評価し，ベースラインは 4 日間，2 週間投与後は 7 日間の平均値を算出し，発斑の総合スコアと日中と夜間のかゆみスコアの平均値を合算した TSS のベースラインからの変化量を主要評価項目として設定した．対象患者の選択・除外基準は，慢性蕁麻疹を対象とした臨床試験で用いられる一般的な基準を設定したが，本登録移行基準として，中等症以上のかゆみと発斑の症状を有する患者を選択する基準を設定した．

海外試験として臨床第 III 相試験（BILA2006/UCI）を慢性蕁麻疹における有効性データを補足的に説明するために利用した．国内試験（10055050 試験）と海外試験の試験デザインに関する類似・相違点について表 2.5.1.5.2-1 に示した．

国内及び海外臨床試験では，有効性の評価方法（国内：発斑とかゆみ，海外：かゆみ，膨疹の数と大きさ），治療期間（国内：14 日間，海外：28 日間），主要評価項目等の違いがあるが，以下の理由から，本剤の有効性を補足的に説明することは可能と考えた．

- プラセボ対照の二重盲検比較試験デザインである
- 本剤の用法・用量は同一である（投与期間だけ異なる）
- 海外試験では，既承認の類薬を陽性対照薬として設定し，類薬の有効性から試験の妥当性は説明可能となっている
- 既承認の海外先行開発型の第二世代抗ヒスタミン薬も海外試験成績を国内の有効性評価に利用している

表 2.5.1.5.2-1　国内と海外試験の試験デザインに関する類似・相違点（慢性蕁麻疹）

	国内試験（10055050）	海外試験（BILA2006/UCI）
試験デザイン	ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験	ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験
対象疾患	慢性蕁麻疹	慢性特発性蕁麻疹
主目的	本剤の用量反応を検討し，本剤 20 mg のプラセボに対する優越性を検証する	本剤 20 mg の 4 週間投与時の有効性及び安全性をレボセチリジン塩酸塩及びプラセボと比較する
群構成	ビラスチン 20 mg，ビラスチン 10 mg，プラセボ	ビラスチン 20 mg，プラセボ，レボセチリジン塩酸塩 5 mg（陽性対照薬）
患者数（計画）	300 名（100 名/群）	540 名（180 名/群）
主要評価項目	Day 8～14 の TSS の期間平均変化量	28 日間の午前/午後（両者の平均）の reflective な患者評価の TSS_3 平均のベースライン（ランダム化前の症状が最大であった 3 日間の平均値）からの変化量
二重盲検化手法	識別不能な錠剤	錠剤をカプセルに充填
用法・用量	治療期（二重盲検） 1 日 1 回 14 日間経口投与（朝空腹時）	治療期（二重盲検） 1 日 1 回 28 日間経口投与（朝空腹時）
主な選択基準	・満 18 歳以上 74 歳以下の患者（性別不問） ・同意取得 4 週間以上前から，原因不明の発疹を繰り返す慢性蕁麻疹と診断された患者	・18 歳～70 歳の男性又は女性 ・治験参加の少なくとも 6 週前に慢性蕁麻疹の既往歴があり，少なくとも 1 週間に 3 回は定期的にかゆみを伴う紅斑性皮膚膨疹を認める ・組み入れ前（-7 日目）及びランダム割付日前（0 日目）の 1 週間以内に，慢性特発性蕁麻疹の症状を認め，少なくとも 3 日間（連日でなくても良い）に 3 つの症状スコア（かゆみの程度，膨疹の数，膨疹の最大の大きさ）のうち少なくとも 2 つが中等症スコア（2 以上）である
主な本登録基準	［主な選択基準］ ・本登録前 3 日間のかゆみのスコア（日中と夜間の合計）の合計が 8 点以上（最大 24 点） ・本登録前3日間の発斑の総合スコアの合計が5点以上（最大 9 点） <除外基準> ・併用禁止薬を規定された期間に使用した	上記選択基準に記載
割付因子	割付因子 ・重症度［本登録前 3 日間のかゆみのスコア（日中と夜間の合計）と発斑の総合スコアの合計が 25 点未満と 25 点以上］ ・本登録時の年齢（65 歳以上と 65 歳未満）	－
有効性の評価方法	下記症状スコアについて reflective な患者評価（日記） ・発斑スコア［紅斑，膨疹，総合：程度（0-3 点）］：1 日 1 回（最大値：3 点/日） ・かゆみスコア［日中，夜間：程度（0-4 点）］：1 日 2 回（最大値：4 点/日） ・総合症状スコア（TSS）：発斑総合スコア+かゆみスコア（日中と夜間の平均）（最大値：7 点/日） その他の有効性評価方法として下記を設定 ・全般改善度（医師評価） ・QOL（Dermatology Life Quality Index）（患者評価）	下記症状スコアについて reflective な患者評価［日記：1 日 2 回評価（AM/PM）］ ・かゆみ（程度：0-3 点） ・膨疹の数（数を基にスコア化：0-3 点） ・膨疹の大きさ（大きさを基にスコア化：0-3 点） ・総合症状スコア（TSS_3）：1 日のかゆみ，膨疹の数，膨疹の大きさの合計（最大値：9 点/日） その他の有効性評価方法として下記を設定 ・上記と同じ instantaneous な患者評価（1 日 2 回） ・上記と同じ instantaneous な医師評価（来院時） ・皮膚科用 QOL 調査票（患者評価） ・視覚的アナログ尺度（VAS）を用いた慢性特発性蕁麻疹が原因の不快感の全般的評価（患者評価） ・臨床全般印象尺度（CGI）（医師評価） ・睡眠に及ぼす慢性蕁麻疹の影響（程度：0-5 点）（患者評価）
参考としたガイドライン等	－	－

(2) 臨床第 III 相長期投与試験（10055060 試験）

本試験は，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，本剤 20 mg の長期投与での安全性を検討することを主目的に，長期投与での有効性を検討することを副次目的として，非盲検試験として実施した．

同意取得後に適格性の確認後，仮登録を行い，観察期に移行し，規定の評価を行い治療期移行時の選択基準に合致し，除外基準に抵触しないことを確認した被験者を本登録した．治療期は本剤 20 mg 錠を 1 日 1 回 12 週間経口投与し（空腹時），継続治療期移行基準に合致した場合は，継続治療期へ移行し，最長 52 週間の長期投与を行う試験デザインとした．対象とする被験者の選択・除外基準は前述の比較試験とほぼ類似する基準とした．

機構からの助言，及び類薬の臨床試験が 8～12 週間の投与期間として長期投与時の安全性及び有効性の評価を行っていることから，治療期の投与期間を 12 週間と設定し，更に継続して治療が必要な被験者も想定されるため，最長 52 週まで投与可能とする試験デザインとした．

12 週間以上投与した患者を 100 名程度集積することを目標として，治験全体の目標症例数を 170 名として設定した．本治験では，皮膚疾患（湿疹・皮膚炎，痒疹，皮膚そう痒症）に伴うそう痒に対する適応取得も目的としているため，国内で実施された類薬の皮膚疾患に伴うそう痒患者を対象に実施された一般臨床試験を参考に目標患者数を，湿疹・皮膚炎群 : 70 名，痒疹 : 20 名，皮膚そう痒症：30 名に設定した（慢性蕁麻疹：50 名）．1 年間の長期投与試験の合計例数として 100 名程度を集積するために必要な目標患者数の考え方は，アレルギー性鼻炎の項（第 2.5.1.5.1 項）に記載した．

2.5.1.6 臨床データパッケージ

本申請における臨床データパッケージを図 2.5.1.6-1 に示した．なお，海外試験については，臨床データパッケージとして主に利用したものを掲載した．

本申請では，第 2.5.1.4.2 項に記載した国内臨床試験を評価資料として，海外で実施された臨床試験の安全性情報をすべて開示するため，欧州 CTD に利用された臨床試験を中心に，2015 年 5 月時点で入手可能なすべての海外臨床試験を参考資料として利用した．

本剤の[redacted]年[redacted]月[redacted]日医薬品[redacted]相談/受付番号：#P[redacted]の助言を踏まえ決定した．

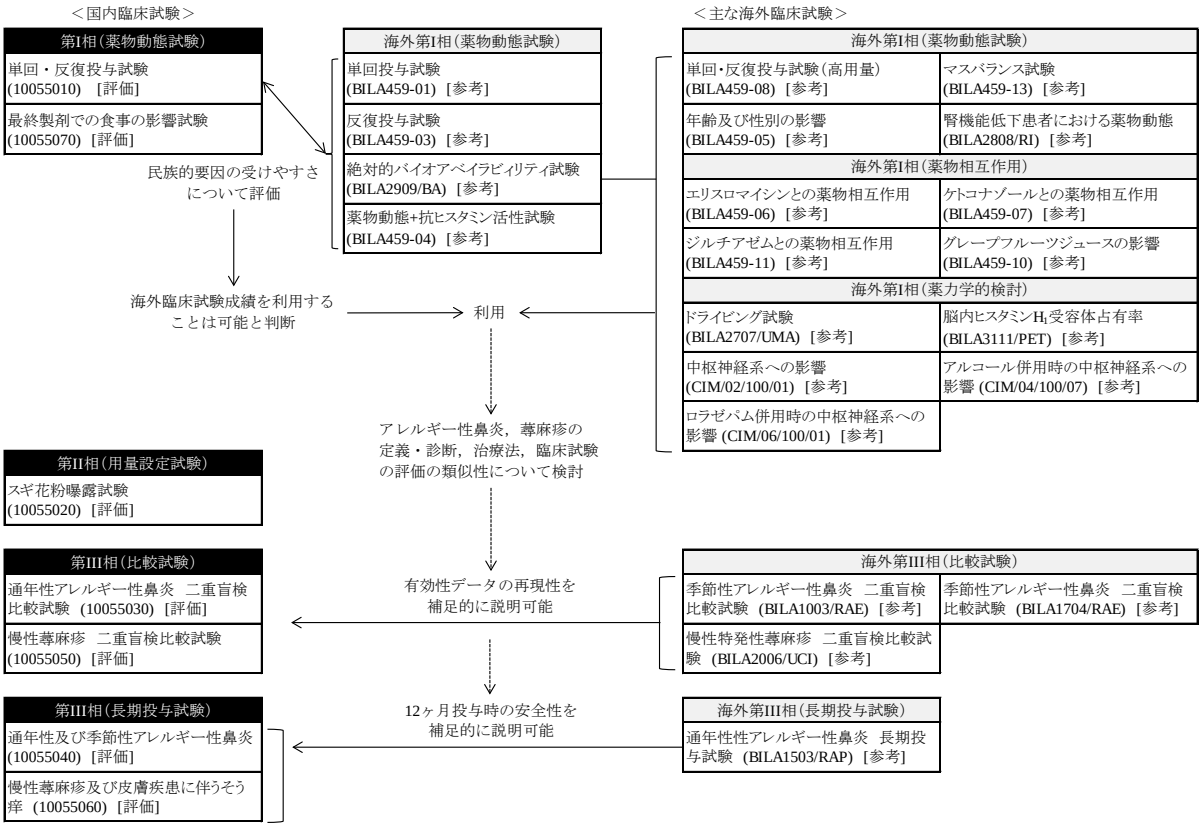


図 2.5.1.6-1　臨床データパッケージ

本申請資料に用いたすべての臨床試験は，ヘルシンキ宣言の精神に基づいて実施した．また，国内における臨床試験は医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に基づいて実施し，海外における臨床試験は ICH-GCP に基づいて実施した．

2.5.1.7　　治験相談の経緯

機構と治験相談（医薬品[redacted]相談/受付番号：#P[redacted]）を[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施し，[redacted]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) [redacted]について[redacted]と考える．

(2) [redacted]について[redacted]と考える．また，[redacted]

と考える.

機構からの意見を受けて,

.

(3)

について

＜＞

・ 満たす

・ することが適切

・ することを勧める

・ することも受け入れ可能

・ することが適切

・ する必要がある

＜＞

・ ことが必要

・ する必要がある

＜＞

・ する必要がある

・ [redacted]
[redacted]することを勧める

＜[redacted]＞

・ [redacted]
[redacted]することを提案する
・ [redacted]
[redacted]することを勧める. また, [redacted]することを勧める.
・ [redacted]
[redacted]受け入れ可能

以上の機構からの助言を基に, [redacted]実施した.

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

ビラスチンの生物薬剤学に関する評価として, 国内臨床試験に用いた製剤及び市販製剤の生物学的同等性を検討した.

国内臨床試験における第 I 相試験（試験番号 : 10055010）, 第 II/III 相試験（試験番号 : 10055050）及び第 III 相試験（試験番号 : 10055030, 10055040 及び 10055060）では, [redacted]が製造した, ビラスチン 10 mg 及び 20 mg を含有する[redacted]の製剤（FAES 錠 10 mg 及び FAES 錠 20 mg）を使用した. なお, FAES 錠 20 mg は 2010 年に欧州で製造販売承認を取得し, 現在, 欧州で市販されている.

また, 対照薬との盲検性担保のために, 第 II 相試験（試験番号 : 10055020）では, FAES 錠 10 mg 及び FAES 錠 20 mg を, それぞれ[redacted]カプセルに充填した製剤（エンカプセル錠 10 mg 及びエンカプセル錠 20 mg）を用いた.

2015 年 11 月 13 日に, ビラノア錠 20 mg と[redacted]及び[redacted]は同一であるが, [redacted]製剤［ビラノア錠[redacted]］について承認申請を行った. ビラノア錠[redacted]は FAES 錠 20 mg の錠剤形状を[redacted]の楕円形から[redacted]の円形に変更し, 製造場所を[redacted]から大鵬薬品工業株式会社に変更して製造した製剤であり, 第 I 相試験［臨床薬理試験（食事の影響試験）］（試験番号 : 10055070）に用いた.

申請後, 医薬品医療機器総合機構による審査の過程において, [redacted]ため, [redacted]ビラノア錠 20 mg を市販製剤として承認申請することになった. 国内臨床試験及び生物学的同等性試験に用いた製剤の要約を表 2.5.2-1 に示した. 臨床試験で用いた製剤と市販製剤間の生物学的同等性は, 処方変更や製法変更の程度を考慮し, 溶出試験により検証した.

表 2.5.2-1　国内臨床試験及び生物学的同等性試験に用いた製剤の要約

臨床試験の種類（試験番号）	用いた製剤	治験薬のロット番号	バルク製品のロット番号	製造規模	製造年月
第 I 相試験（10055010）	FAES 錠 10 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	FAES 錠 20 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
第 II 相試験（10055020）	エンカプセル錠 10 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	エンカプセル錠 20 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
第 III 相試験（10055030）	FAES 錠 20 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
第 III 相試験（10055040，10055060）	FAES 錠 20 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
第 II/III 相試験（10055050）	FAES 錠 10 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	FAES 錠 20 mg		[redacted]	[redacted]	[redacted]
第 I 相試験（食事の影響試験）（10055070）	ビラノア錠 [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
—[d)]	ビラノア錠 20 mg		[redacted]	[redacted]	[redacted]

a) [redacted] カプセルに充填した FAES 錠 10 mg のバルク製品のロット番号：[redacted]
b) [redacted] カプセルに充填した FAES 錠 20 mg のバルク製品のロット番号：[redacted]
[redacted]

2.5.2.1　生物学的同等性の概観

開発段階での生物学的同等性試験の概略を図 2.5.2.1-1 に示した. また, 生物学的同等性試験（溶出試験）の一覧を表 2.5.2.1-1 に示した.

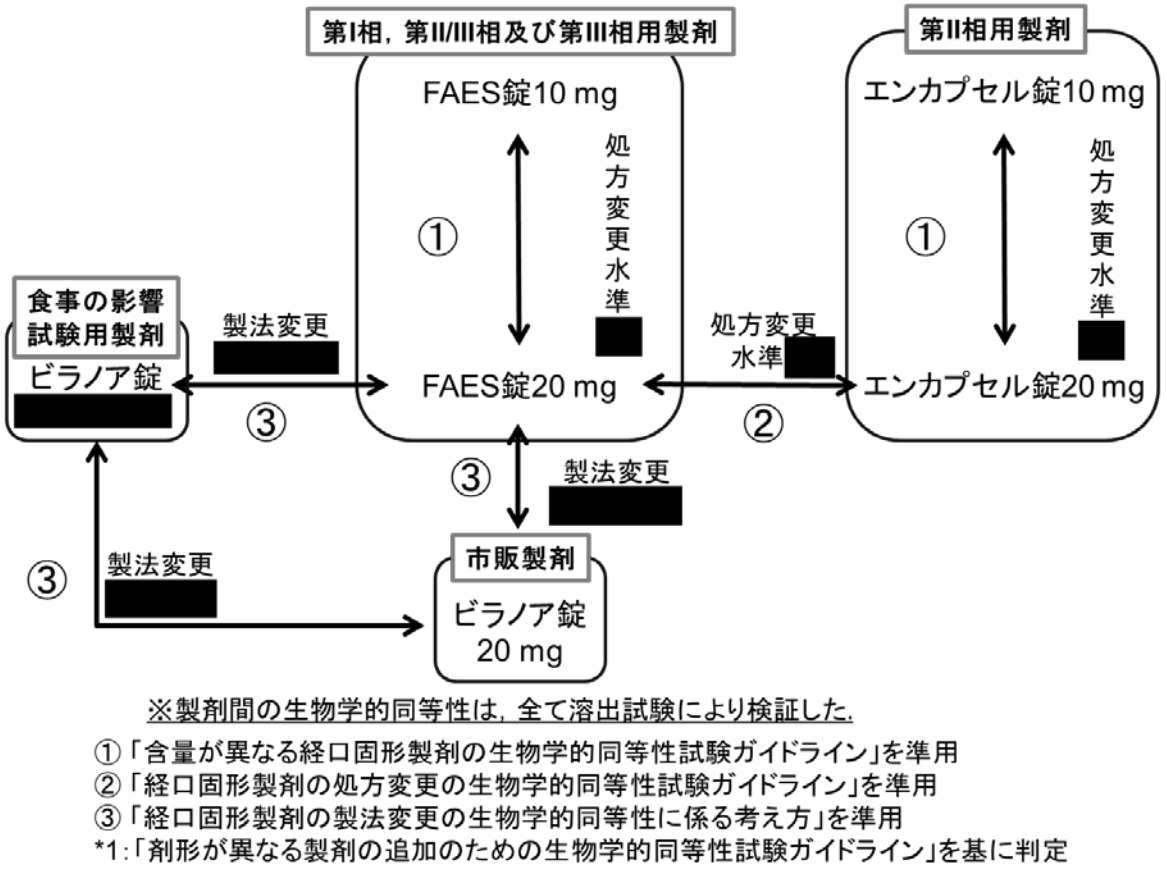


図 2.5.2.1-1　開発段階での生物学的同等性試験の概略

表 2.5.2.1-1　生物学的同等性試験（溶出試験）の一覧

試験名	試験に用いた製剤	バルク製品のロット番号		概略図の該当番号 a)	準用した生物学的同等性ガイドライン	添付場所［資料区分］
		標準製剤	試験製剤			
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）	標準製剤： FAES 錠 20 mg 試験製剤： FAES 錠 10 mg	[redacted]	[redacted]	① （第 I 相，第 II/III 相及び第 III 相試験製剤）	含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン	5.3.1.2.4 ［評価］
含量が異なる製剤間の生物学的同等性（第 II 相試験製剤）	標準製剤： エンカプセル錠 20 mg 試験製剤： エンカプセル錠 10 mg	[redacted]	[redacted]	① （第 II 相試験製剤）	含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン	5.3.1.2.3 ［評価］
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）	標準製剤： FAES 錠 20 mg 試験製剤： エンカプセル錠 20 mg	[redacted]	[redacted]	②	剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン	5.3.1.2.1 ［評価］
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）	標準製剤： FAES 錠 20 mg 試験製剤： ビラノア錠[redacted]	[redacted]	[redacted]	③	経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験に係る考え方	5.3.1.2.2 ［評価］
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）	標準製剤： FAES 錠 20 mg 試験製剤： ビラノア錠 20 mg	[redacted]	[redacted]	③	経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験に係る考え方	5.3.1.2.6 ［評価］
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）	標準製剤： ビラノア錠[redacted] 試験製剤： ビラノア錠 20 mg	[redacted]	[redacted]	③	経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験に係る考え方	5.3.1.2.7 ［評価］

a) 図 2 5 2 1-1 に記載した概略図の該当番号を記載した.

[redacted]

2.5.2.1.1　含量が異なる製剤間の生物学的同等性

含量が異なる製剤間（FAES 錠 10 mg と FAES 錠 20 mg 及びエンカプセル錠 10 mg とエンカプセル錠 20 mg）の処方変更水準は[redacted]水準であったことから［「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日 一部改正 薬食審査発 0229 第 10 号)］, 溶出試験により各含量が異なる製剤間の生物学的同等性を検証した.

その結果, 各含量が異なる製剤間の溶出挙動は同等であったことから, FAES 錠 10 mg と FAES 錠 20 mg 及びエンカプセル錠 10 mg とエンカプセル錠 20 mg は生物学的に同等であると判断した.

2.5.2.1.2　開発段階における剤形変更の影響

対照薬との盲検性担保のために，第 II 相試験においては FAES 錠を[redacted]カプセルに充填したエンカプセル錠を用いた． FAES 錠 20 mg とエンカプセル錠 20 mg の処方変更水準は[redacted]水準であったことから［「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日 一部改正 薬食審査発 0229 第 10 号)］, 溶出試験により両製剤の生物学的同等性を検証した.

その結果，FAES 錠 20 mg とエンカプセル錠 20 mg の溶出挙動は，[redacted] rpm[redacted]を除いた試験条件において，溶出挙動の同等性の判定基準に適合した．[redacted]溶出挙動の類似性の判定基準に適合したが，エンカプセル錠 20 mg の個々の溶出率のバラツキが大きく，溶出挙動の同等性の判定基準には適合しなかった．

[redacted]

しかし，①[redacted]②[redacted]を除く試験液（pH [redacted]）中で両製剤の溶出挙動は同等であった[redacted]③[redacted]FAES 錠 20 mg とエンカプセル錠 20 mg の溶出の[redacted]と判断した．

2.5.2.1.3　製法が異なる製剤間の生物学的同等性

FAES 錠 20 mg，ビラノア錠[redacted]及びビラノア錠 20 mg は，いずれ[redacted]製剤である．「経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験に係る考え方」（平成 25 年 4 月 19 日 事務連絡 厚生労働省医薬食品局審査管理課）に基づいて，以下のとおり生物学的同等性を検証した．

2.5.2.1.3.1.1　FAES錠 20 mgとビラノア錠[redacted]の生物学的同等性

ビラノア錠[redacted]は，FAES 錠 20 mg の錠剤形状を[redacted]の楕円形から[redacted]の円形に変更し，製造場所を[redacted]から大鵬薬品工業株式会社に変更した製剤である．両製剤の製法変更水準は[redacted]であったことから，溶出試験（溶出挙動の同等性）により両製剤の生物学的同等性を検証した．

その結果，FAES 錠 20 mg とビラノア錠[redacted]の溶出挙動が同等であったことから，両製剤は生物学的に同等であると判断した．

2.5.2.1.3.1.2　ビラノア錠[redacted]とビラノア錠 20 mgの生物学的同等性

ビラノア錠 20 mg は，ビラノア錠[redacted]の錠剤形状を[redacted]から[redacted]に変更し，製造場所を大鵬薬品工業株式会社[redacted]で変更した製剤である（[redacted]から[redacted]）．両製剤の製法変更水準は[redacted]であったことから，溶出試験[redacted]により生物学的同等性を検証した．

その結果，ビラノア錠 20 mg は[redacted]に適合したことから，両製剤は生物学的に同等であると判断した．

2.5.2.1.3.1.3　FAES錠 20 mgとビラノア錠 20 mgの生物学的同等性

ビラノア錠 20 mg は，FAES 錠 20 mg の錠剤形状を[redacted]の楕円形から[redacted]の円形に変更し，製造場所を[redacted]から大鵬薬品工業株式会社に変更した製剤である．両製剤の製法変更水準は[redacted]であったことから，溶出試験（溶出挙動の同等性）により両製剤の生物学的同等性を検証した．

その結果，FAES 錠 20 mg とビラノア錠 20 mg の溶出挙動が同等であったことから，両製剤は生物学的に同等であると判断した．

2.5.2.2　絶対的バイオアベイラビリティ

FAES 錠 20 mg の絶対的 BA は 60.67%（90% CI：53.79%～67.56%）であった（表 2.5.2.2-1）．ビラノア錠 20 mg と FAES 錠 20 mg は溶出試験により生物学的同等性が確認されていることから，ビラノア錠 20 mg の絶対的 BA も約 60%と考えた．このとき，静脈内投与時のビラスチンの尿中排泄率（Ae）は 66%であり，主消失経路は尿中排泄であった．

表 2.5.2.2-1　経口投与及び静脈内投与時のビラスチンの薬物速度論的パラメータ（BILA2909/BA 試験）

Pharmacokinetic Parameters	Oral	Intravenous
Dose (mg)	20	10
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	997.40 ± 279.81	823.15 ± 142.52
C_{max} (ng/mL)	219.67 ± 62.06	410.94 ± 91.47
t_{max} (hr)[1)]	1.13 (0.75 - 3)	
$t_{1/2}$ (hr)	5.47 ± 2.13	3.65 ± 1.41
Urinary excretion (% of Dose)	42 ± 24	66 ± 11
CLr (L/hr)	9.20 ± 7.35	8.27 ± 2.44
Absolute Bioavailability (%)[2)]	60.67 (53.79 - 67.56)	

平均値±標準偏差（n=12）

1) 中央値（最小値－最大値），2) $AUC_{0\text{-}inf}$/Dose の静脈内投与に対する経口投与時の比で算出，平均値（90% CI）

第 5.3.1.1.4 項 BILA2909/BA(CUNFI-0908) CSR Table 2, 3 及び 6 改変

2.5.2.3　薬物動態に及ぼす食事の影響

日本人健康成人男性被験者を対象として，ビラノア錠[redacted]（ビラスチン 20 mg 含有）の単回経口投与時の BA に及ぼす食事の影響を検討した．その結果，ビラスチンは高脂肪食の食後投与により，空腹時に比べ食後投与の投与 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（$AUC_{0\text{-}t}$）は 1283.53 ng·hr/mL から 770.59 ng·hr/mL へ約 40%，最高血漿中濃度（C_{max}）は 277.86 ng/mL から 120.18 ng/mL へと約 60%低下し，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 時間に遅延した．食事の影響の評価パラメータである $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} の食後投与と空腹時投与の幾何平均値の比の 90% CI は，生物学的同等性の許容範囲である 0.80～1.25 より低い方に外れ，この範囲に含まれなかったことから食事の影響があると判断した（表 2.5.2.3-1）．この結果は，海外の 2 試験の結果（第 5.3.1.1.2 項，第 5.3.1.1.3 項）と同様であった．これらの結果から，ビラスチンは食事により BA が有意に低下することが確認された．海外の 1 試験（第 5.3.1.1.3 項）では食事の内容を高脂肪食と低脂肪食の 2 種類で評価した結果，高脂肪食と低脂肪食でのビラスチンの曝露量に差はなく，低脂肪食でも空腹時投与と比較し BA は低下した．ビラノア錠[redacted]とビラノア錠 20 mg は溶出試験により生物学的同等性が確認されていることから，ビラノア錠 20 mg についても同様の食事の影響が生じると考えた．

表 2.5.2.3-1　ビラスチンの薬物速度論的パラメータの幾何平均値の比（食後/空腹時）及び 90% CI（10055070 試験）

薬物速度論的パラメータ	幾何平均値の比（食後投与/空腹時投与）	90% CI		
		下限	------	上限
AUC_{0-t}	0.6174	0.5574	------	0.6839
C_{max}	0.4558	0.3665	------	0.5669

第 5.3.1.1.1 項 10055070 CSR 表 11.4.4.2.1-1 及び 11.4.4.2.1-2 改変

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

ビラスチン（以下，本剤）の臨床薬理関連試験としては，ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験及び臨床薬理試験を実施した.

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は海外で 14 試験を実施した．血漿蛋白結合試験（2 試験），ヒト肝ミクロソーム，ヒト肝細胞及びヒト発現系 CYP を用いた代謝試験（5 試験），多剤耐性タンパク（MDR1）高発現イヌ腎尿細管（MDCK）細胞（MDR1-MDCK 細胞）を用いた膜透過試験や取り込みトランスポーターによる輸送試験（6 試験），［^{14}C］-ビラスチン投与後の尿，糞及び血漿中の代謝物を検索する試験（1 試験）を実施した.

本剤の臨床薬理試験では国内及び海外で 28 試験を実施した．臨床薬理試験の内訳を表 2.5.3-1 に示した.

国内においては，健康成人男性を対象とした PK/PD 試験（1 試験），季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした PD 試験（1 試験），外因性要因としての最終製剤を用いた食事の影響を検討した PK 試験（1 試験），健康成人を対象とした母集団薬物動態（PPK）解析（1 試験）を実施した.

海外においては，健康成人を対象とした PK/PD 試験［用量漸増による単回投与試験，用量漸増による反復投与試験，用量漸増による高用量の単回及び反復投与試験，マスバランス，絶対的 BA，脳内ヒスタミン H_1RO 評価試験，QT/QTc 評価試験］（8 試験），内因性要因（年齢及び性別，腎機能）を検討した PK 試験（2 試験），季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした PD 試験（1 試験），外因性要因としての食事の影響（2 試験），薬物相互作用［P-gp 阻害薬（エリスロマイシン，ケトコナゾール，ジルチアゼム），グレープフルーツジュースとの併用］（4 試験）を検討した PK 試験，薬力学的作用［自動車運転機能，中枢神経系への影響（単剤，アルコール併用，ロラゼパム併用）］を検討した薬力学的試験（4 試験）を実施した．その他，健康成人及び腎機能低下被験者を対象とした PPK 解析（3 試験）を実施した.

表 2.5.3-1　臨床薬理試験の内訳

試験	国内	海外	総数
健康成人における薬物動態及び薬力学的試験	1	8	9
患者を対象とした薬力学的試験	1	1	2
内因性要因（年齢及び性別，腎機能）を検討した薬物動態試験	0	2	2
外因性要因（食事の影響）を検討した薬物動態試験	1	2	3
外因性要因（薬物相互作用）を検討した薬物動態試験	0	4	4
薬力学的作用を検討した薬力学的試験	0	4	4
母集団薬物動態解析	1	3	4
合計	4	24	28

2.5.3.1　ヒト生体試料を用いた*in vitro*試験による検討

本剤の代謝についてヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験で検討した（第 2.7.2.2.1.2.1 項，第 2.7.2.2.1.2.2 項）．いずれの生体試料においても本剤はほとんど代謝されず，ヒト肝ミクロソームではラット及びイヌの生体試料中で確認されたビラスチンの水酸化体がわずかに検出されたが，ヒト肝細胞では代謝物は検出されなかった．［^{14}C］-ビラスチンをヒトに投与したときの尿及び血漿試料中にはそれぞれ 3 種及び 2 種の代謝物が検出されたが，低濃度であることから同定には至らなかった（第 2.7.2.2.1.2.3 項）．これらの結果から，本剤はヒト生体内でほとんど代謝されず主として未変化体として挙動すると考えた．

本剤のヒト血漿蛋白結合を *in vitro* で検討した．ビラスチンのヒト血漿蛋白結合率は臨床 C_{max}［ヒトに 20 mg 経口投与時の C_{max}=約 0.6 µmol/L（0.27 µg/mL）（第 2.7.2.2.2.1.1 項）］を含む 0.2～1 µg/mL の濃度範囲において，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（第 2.6.4.4.2 項）．

本剤の細胞膜透過における P-gp 輸送の寄与を MDR1-MDCK 細胞を用いて検討した結果，本剤が P-gp の基質であることが確認された（第 2.7.2.2.1.1.1 項）．

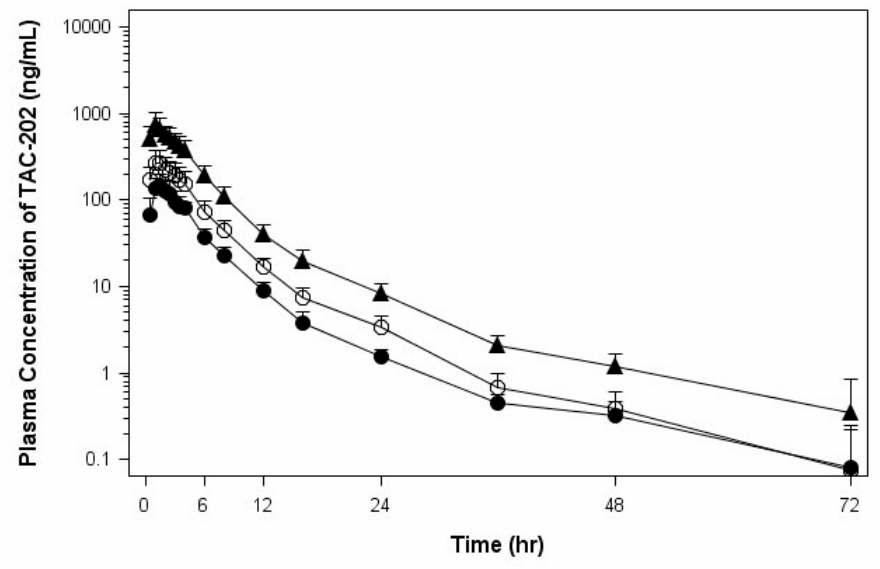
本剤の CYP 阻害，誘導及び P-gp を除く他のトランスポーターに関する検討結果は薬物相互作用の項（第 2.5.3.5.2.1 項）に示した．

2.5.3.2　健康成人における薬物動態

2.5.3.2.1　単回投与時の薬物動態

日本人健康成人男性被験者に本剤 10，20 及び 50 mg を単回経口投与し，PK を検討した（10055010 試験，第 2.7.2.2.2.1.1 項）．血漿中濃度推移を図 2.5.3.2.1-1 に，薬物速度論的パラメータを表 2.5.3.2.1-1 に示した．本剤の血漿中濃度は 1.1～1.4 時間に C_{max} に到達した後，2 相性に消失し，最終相の見かけの消失半減期（$t_{1/2}$）は 11.95～13.86 時間であった．経口投与後の本剤の PK は 10～50 mg の投与量範囲内で線形であった．本剤経口投与後 72 時間までの Ae は 44.8%～51.9%であり，本剤 20 mg 経口投与時の絶対的 BA が 60.67%であることから（第 2.7.1.2.6 項），本剤の体内からの消失に腎排泄が重要であると考えた．

外国人健康成人男性被験者を対象に，本剤 5，10，50 及び 100 mg を単回経口投与した試験（BILA459-01 試験，第 2.7.2.2.3.1 項）と本剤 120，160，200 及び 220 mg を単回経口投与した試験（BILA459-08 試験，第 2.7.2.2.3.3 項）の 2 つの臨床第 I 相試験を実施した．いずれの試験においても，PK は用いた投与量範囲において線形と考えた．日本人と外国人の比較は第 2.5.3.4.2 項で考察した．



●：10 mg，○：20 mg，▲：50 mg，平均+標準偏差（N=9），TAC-202：ビラスチン
第 5.3.3.1.1 項 10055010 CSR 図 11.4.4.1.1-1

図 2.5.3.2.1-1　ビラスチン単回経口投与時の健康成人被験者における血漿中濃度推移（10055010 試験）

表 2.5.3.2.1-1　ビラスチンの健康成人被験者における薬物速度論的パラメータ（10055010 試験）

投与量 (mg)		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	Vd/F (L)	CL/F (L/hr)	Ae (%)	CL_r (L/hr)
10	平均値	153.13	1.4	707.6	681.1	13.86	302.44	15.05	44.8	6.37
	標準偏差	52.47	0.5	163.3	110.6	9.48	201.69	2.73	12.1	1.71
	CV（%）	34.3	35.0	23.1	16.2	68.4	66.7	18.2	27.1	26.8
	N	9	9	9	6	6	6	6	9	9
20	平均値	274.87	1.4	1366.2	1372.5	11.95	286.08	16.23	47.3	7.16
	標準偏差	109.94	0.6	445.2	444.1	9.05	243.24	6.31	9.8	1.08
	CV（%）	40.0	43.9	32.6	32.4	75.8	85.0	38.9	20.7	15.1
	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9
50	平均値	756.01	1.1	3517.4	3434.8	12.90	311.64	15.72	51.9	7.62
	標準偏差	280.06	0.4	921.3	922.7	8.24	232.79	5.01	10.6	1.62
	CV（%）	37.0	37.5	26.2	26.9	63 9	74.7	31.9	20.3	21.3
	N	9	9	9	8	8	8	8	9	9

Ae：投与後 72 時間までの排泄率
第 5.3.3.1.1 項 10055010 CSR 表 11.4.4.1.2-1 改変

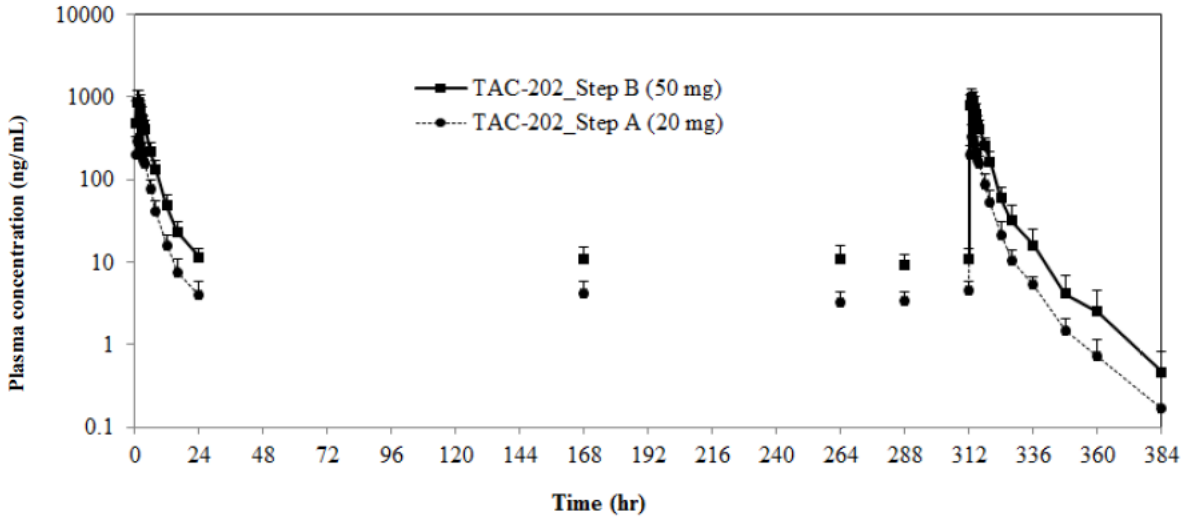
外国人健康男性被験者に［^{14}C］-ビラスチン 20 mg（投与放射能量：1.72～1.79 MBq）を単回経口投与し，投与後の血液，血漿，尿及び糞中放射能を測定し，マスバランスを検討した（BILA459-13 試験，第 2.7.2.2.3.4 項）．放射能は最終測定時間である 168 時間までに尿中に 33.1%，糞中に 67.0%が排泄された．放射能は主として糞中に排泄されたが，本剤を静脈内投与したときの未変化体の Ae が 66%（第 2.7.1.2.6 項）であったことから，未吸収部分が反映され糞中排泄率が高くなったと考えた．投与後 48 時間までの放射能の Ae が 32.7%，糞中排泄率が 47.8%及び総排泄率が 80.4%であることから，本剤及び代謝物由来の放射能は経口投与後 48 時間に大部分が体内から排泄され

ることが確認された．このときの未変化体の累積排泄率は尿（0～48 時間）及び糞（0～96 時間）でそれぞれ 28.31%及び 66.53%であり，本剤経口投与後の尿及び糞にはほとんどが未変化体として排泄されることが確認された．168 時間までの総排泄率は 100.1%であることから，本剤及び代謝物は体内に残存しないと考えた．

2.5.3.2.2　反復投与時の薬物動態

日本人健康成人男性被験者に本剤 20 及び 50 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し，PK を検討した（10055010 試験，第 2.7.2.2.2.1.2 項）．血漿中濃度推移を図 2.5.3.2.2-1 に示した．20 mg の場合，Day 1 の t_{max} は 1.4±0.5 hr，C_{max} は 344.92±123.27 ng/mL，投与 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24}$）は 1439.4±395.4 ng·hr/mL であった．Day 14 の t_{max} は 1.3±0.4 hr，C_{max} は 342.32±127.26 ng/mL，投与 312 時間から 336 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{312\text{-}336}$）は 1550.9±382.1 ng·hr/mL であった．20 及び 50 mg ともに，反復投与開始後の各投与前値はほぼ同程度の濃度を示したことから，本剤の PK は遅くとも 7 日目（168 時間）までには定常状態に達していると考えた．1 日目及び 14 日目の血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）は同程度の値であり，反復投与による蓄積及び PK の変動はなかった．

外国人健康成人男性被験者においては本剤 10，20，50 及び 100 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した試験（BILA459-03 試験，第 2.7.2.2.3.2 項）と本剤 140 及び 200 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した試験（BILA459-08 試験，第 2.7.2.2.3.3 項）の 2 つの臨床第 I 相試験が実施された．いずれの試験においても C_{max} 及び AUC は 1 日目と反復投与後の 7 日目又は 14 日目で同程度の値を示したことから，反復投与による蓄積はほとんどないと考えた．

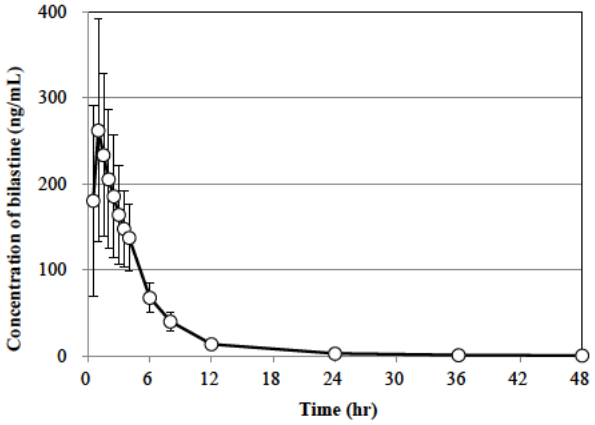


投与：1 日 1 回，14 日間反復投与，平均値+標準偏差，TAC-202：ビラスチン
Step A（0-24 hr：N=9，168-384 hr：N=8），Step B：N=9
第 5.3.3.1.1 項 10055010 CSR 図 11.4.4.2.1-1

図 2.5.3.2.2-1　ビラスチン反復経口投与時の健康成人被験者における血漿中濃度推移（10055010 試験）

2.5.3.2.3　ビラノア錠[redacted]投与時の薬物動態

日本人健康成人男性被験者 20 名を対象に，ビラノア錠[redacted]投与時の PK を検討した（第 2.7.1.2.5 項）．ビラノア錠[redacted]（ビラスチン 20 mg 含有）を絶食下で単回経口投与したときの血漿中濃度推移を図 2.5.3.2.3-1 に，薬物速度論的パラメータを表 2.5.3.2.3-1 に示した．経口投与後の本剤の血漿中濃度は 1.00 時間（中央値）に C_{max} 277.86±117.40 ng/mL に到達した後，2 相性に消失し最終相の $t_{1/2}$ は 10.54±5.50 時間であった．このときの薬物速度論的パラメータは臨床第 I 相試験（第 2.7.2.2.2.1.1 項）における 20 mg 単回経口投与の値と同程度であった．



空腹時投与，20 名の平均値±標準偏差を示した．
第 5.3.1.1.1 項 10055070 CSR 図 11.4.4.1-1 改変

図 2.5.3.2.3-1　ビラノア錠[redacted]（ビラスチン 20 mg 含有）単回経口投与時の血漿中濃度推移（10055070 試験）

表 2.5.3.2.3-1　ビラノア錠[redacted]（ビラスチン 20 mg 含有）単回経口投与時の薬物速度論的パラメータ（10055070 試験）

薬物速度論的パラメータ	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng･hr/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng･hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
平均値	1.00[1)]	277.86	1283.53	1296.45	10.54
標準偏差	0.5 – 2.5[2)]	117.40	358.49	368.26	5.50

空腹時投与，被験者数：20 名（$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び $t_{1/2}$ は 19 名）
1)：中央値，2)：最小値 – 最大値
第 5 3 1 1 1 項 10055070 CSR 表 11.4.4.2-1 改変

2.5.3.3　特別な集団における薬物動態

2.5.3.3.1　腎機能低下の影響

海外において，腎機能正常被験者［糸球体ろ過量（GFR）：>80 mL/min/1.73 m^2］，軽度腎機能低下被験者（GFR：50 - 80 mL/min/1.73 m^2），中等度腎機能低下被験者（GFR ： 30 - <50 mL/min/1.73 m^2）及び重度腎機能低下被験者（GFR：<30 mL/min/1.73 m^2）の 4 グループの被験者における本剤 20 mg 単回経口投与時の PK を比較した（BILA2808/RI 試験，第 2.7.2.2.3.6 項）．腎機能正常被験者，軽度腎機能低下被験者，中等度腎機能低下被験者及び重度腎機能低下被験者で薬物速度論的パラメータの平均値（t_{max} は中央値）を比較すると，t_{max} はそれぞれ 1.5，1.5，2.25

及び 1.5 時間であり，腎機能低下の重症度にかかわらず同程度の値であった．C_{max} はそれぞれ 144.0, 172.1，271.1 及び 228.8 ng/mL と中等度腎機能低下で最も高いものの，投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）はそれぞれ 737.4, 967.4, 1384.2 及び 1708.5 ng·hr/mL であり，腎機能低下の重症度が高くなるに伴い増加した．このとき，重度腎機能低下被験者の C_{max}，$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の平均値は腎機能正常被験者に対し，それぞれ 1.6，2.3 及び 2.3 倍であった．腎クリアランス（CL_r）の平均値は腎機能低下の重症度が高くなるに伴い低下し，$t_{1/2}$ の平均値は重症度が高くなるに伴い延長する傾向がみられたが，反復投与シミュレーションにより蓄積は認められなかった（第 2.5.3.6.1 項）．

表 2.5.3.3.1-1 に示したように，平均値で見ると中等度腎機能低下被験者の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$（271.09 ng/mL 及び 1384.2 ng·hr/mL），重度腎機能低下被験者の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$（228.79 ng/mL 及び 1708.5 ng·hr/mL）は，臨床第 I 相試験で精神運動機能低下が認められなかった 40 mg（第 2.7.2.3.3.4.2 項）の 7 日間反復投与後における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$（428.05 ng/mL 及び 1924.59 ng·hr/mL, 外国人，CIM/02/100/01 試験）並びに日本人において安全性及び忍容性が確認されている 50 mg の 14 日間反復投与後における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$（1006.19 ng/mL 及び 4474.3 ng·hr/mL，日本人，10055010 試験）よりも低かった．また，腎機能低下被験者におけるこれらのパラメータの最大値もこれら臨床第 I 相試験の最大値を超えなかった．この結果から，腎機能低下被験者において本剤の用量調節は不要であると考えた（第 2.7.2.2.5.3.1.1 項）．

表 2.5.3.3.1-1　腎機能低下被験者及び健康成人被験者におけるビラスチンの C_{max} 及び AUC の比較

Parameter		外国人			日本人
		中等度腎機能低下 1)	重度腎機能低下 1)	健康成人 2)	健康成人 3)
		20 mg 単回	20 mg 単回	40 mg, 1 日 1 回 7 日間反復	50 mg, 1 日 1 回 14 日間反復
C_{max} (ng/mL)	Mean	271.09	228.79	428.05	1006.19
	SD	30.41	81.81	170.69	284.17
	Minimum	245.38	101.08	200.00	492.59
	Maximum	318.75	339.05	880.00	1441.89
	N	6	6	20	9
AUC (ng·hr/mL)	Mean	1384.2	1708.5	1924.59	4474 3
	SD	263.23	698.97	540.64	1281 1
	Minimum	1081	444	1125.60	2621 9
	Maximum	1801	2344	3230.99	6344 2
	N	6	6	20	9

C_{max}：健康成人は 7 日目（外国人）及び 14 日目（日本人）の値を示した．
AUC：腎機能低下被験者（$AUC_{0\text{-}inf}$），健康成人（反復投与後の $AUC_{0\text{-}24}$）
1)：第 5.3.3.3.2 項 BILA2808/RI CSR Table 14.2.3 より抜粋
2)：第 5.3.4.1.5 項 CIM/02/100/01 CSR Table VI より抜粋
3)：第 5.3.3.1.1 項 10055010 CSR 表 11.4.4.2.2-1 より抜粋

2.5.3.3.2　　肝機能低下の影響

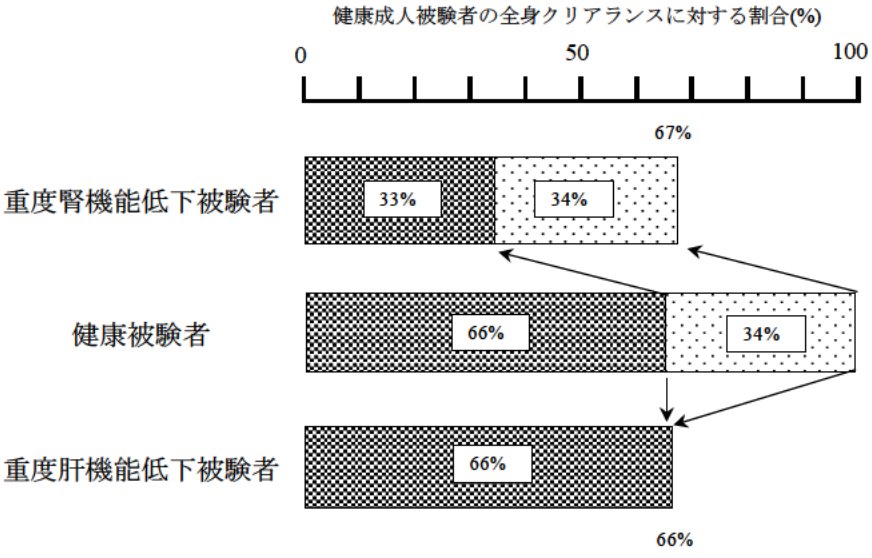
本剤はヒトの生体内でほとんど代謝を受けず，未変化体で挙動することが示されている（第 2.5.3.1 項）．このことは吸収時の肝における初回通過効果を受けないことを示しており，本剤の絶対的 BA（60.67%）が増加することはなく，肝機能低下時の血漿中濃度の変動は主としてクリア

ランスの変動に依存すると考えた．本剤の生体内からの消失は主に腎臓を介した尿中排泄であり，静脈内投与後の Ae は 66%であったことから，腎臓外の消失［腎外クリアランス，以下肝クリアランス（CL_h）と仮定］が全身クリアランス（CL）の 34%存在すると考えた．このことを基に，健康被験者の CL に対する重度腎機能低下被験者又は肝機能がすべて消失したと仮定した場合の重度肝機能低下被験者の CL の割合の推定値を図 2.5.3.3.2-1 に示した．

GFR で比較した場合，重度腎機能低下被験者（GFR：<30 mL/min/1.73 m^2）の腎機能は腎機能正常被験者（GFR：>80 mL/min/1.73 m^2）の 1/2 以下であり，CL_r の CL に占める割合が 66%から 33%以下に低下する．これに CL_h を加えると CL は健康被験者の 67%以下となる．一方，肝機能がすべて消失した重度肝機能低下被験者における本剤の体内からの消失は腎臓からの消失（CL_r）のみになり，CL は健康被験者の 66%に低下する．すなわち，CL_h がすべて消失したと仮定した重度肝機能低下被験者における CL 及び重度腎機能低下被験者における CL の健康被験者の CL に対する割合は同程度と推定された．

腎機能低下被験者では腎機能の低下に伴い本剤の血漿中濃度が上昇するものの，経口クリアランス（CL/F）が健康被験者の 30.4 L/hr から 15.3 L/hr へ約 1/2 に低下（第 2.7.2.2.4 項）した重度腎機能低下被験者においても，臨床第 I 相試験で精神運動機能低下が認められなかった 40 mg の 7 日間反復投与後における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$（外国人）並びに日本人において安全性及び忍容性が確認されている 50 mg の 14 日間反復投与後における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ よりも低かった（第 2.5.3.3.1 項）．このことから，肝機能がすべて消失し，重度腎機能低下被験者と同程度の CL を有する重度肝機能低下被験者においても，その C_{max} 及び AUC は健康被験者で安全性及び忍容性が確認されている投与量における値を超えることはないと推察された．

以上のことから，臨床試験は行っていないものの，肝機能低下被験者においても本剤の安全性及び忍容性は確保でき，用量調節も不要と考えた．



：腎クリアランス，：肝クリアランス（腎外クリアランス）
重度腎機能低下被験者は腎機能が 50%低下と仮定した．
重度肝機能低下被験者は肝機能がすべて消失と仮定した．

図 2.5.3.3.2-1　健康被験者に対する重度腎機能又は肝機能低下被験者のクリアランスの割合

2.5.3.4　薬物動態における内因性要因の影響

2.5.3.4.1　性別及び年齢の影響

外国人若齢男性及び若齢女性（若齢被験者は 18～35 歳）並びに高齢男性及び高齢女性（高齢被験者は 65 歳以上）の 4 グループに本剤 20 mg を単回経口投与し，得られた C_{max}，$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の対数変換値について分散分析を行い，本剤の PK に及ぼす性別，年齢の影響を検討した（BILA459-05 試験，第 2.7.2.2.3.5 項）．性別に関して，若齢及び高齢のいずれにおいても有意な影響はなかった．年齢について，若齢男性と高齢男性との比較では本剤の PK に統計的に有意な影響を与えないことが示された．若齢女性と高齢女性では，C_{max} に有意な差が認められたが（p=0.0235），$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ に有意差はなかった．総合的に考え，本剤の PK に性別及び年齢の影響はほとんどないと考えた．

2.5.3.4.2　日本人と外国人の薬物動態比較

国内臨床第 I 相試験の単回経口投与の結果を海外の臨床第 I 相試験と比較した（第 2.7.2.2.2.1.3 項）．用量補正した薬物速度論的パラメータの幾何平均値の比は，C_{max} で 1.12 倍，$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ ではそれぞれ 1.18 倍，1.22 倍であり，日本人の曝露量が外国人よりも高かった．CL/F について日本人の外国人に対する幾何平均値の比は 0.82 で 90%CI は 0.71～0.94 であり，日本人が外国人よりも低い値を示したが，体重で補正することによって 90% CI は生物学的同等性の判断基準である 0.8～1.25 の範囲内の 0.81～1.06 となり，外国人と日本人に違いが認められなくなった．本剤の曝露（C_{max} 及び AUC）は体格差の違いにより日本人が外国人より高いものの，その差は 1.2 倍程度であった．

PPK 解析において日本人及び外国人の PPK 解析モデルはともに一次吸収過程と一次消失過程を含む 2 コンパートメントモデルであった．外国人，日本人又はグローバル（日本人データ＋日本人における試験と類似の試験内容の外国人データ）における母集団薬物動態パラメータ推定値は，CL/F はそれぞれ 18.1，14.4 及び 16.2 L/hr，見かけの中央コンパートメントの分布容積（Vc/F）はそれぞれ 59.2，51.2 及び 54 L であり，ほぼ同程度の値であった（第 2.5.3.6 項）．

PPK モデルにもとづき本剤の膨疹及び紅斑抑制作用について PK/PD モデル（反応増強阻害モデル）を構築した．PK/PD モデルのパラメータ推定値について，外国人と日本人の 0 次の効果発現速度定数(K_{on})/一次の効果消失速度定数(K_{off})は膨疹で 40 及び 49 mm^2，紅斑で 1078 と 832 mm^2 であり，ともに同程度の値であったことから，PD に関しても日本人と外国人は類似していると考えた（第 2.5.3.6 項）．

2.5.3.5　薬物動態における外因性要因の影響

2.5.3.5.1　食事の影響

日本人健康成人男性被験者を対象に，本剤を高脂肪食摂取後に本剤 20 mg を単回経口投与した場合，空腹時投与に比べ $AUC_{0\text{-}t}$ は 1283.53 ng·hr/mL から 770.59 ng·hr/mL へ約 40%，C_{max} は 277.86 ng/mL から 120.18 ng/mL へと約 60%低下した．また，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 PK に食事が影響することが確認された（第 2.7.1.3.2 項）．

2.5.3.5.2 薬物相互作用

2.5.3.5.2.1 *In vitro*試験による検討

ヒト生体試料及びヒト遺伝子組み換え生物由来試料を用いた *in vitro* 試験により本剤の薬物相互作用について検討した．得られた結果は，本剤 20 mg をヒトに経口投与時の C_{max}［約 0.6 µmol/L（0.27 µg/mL）］又は消化管濃度［173 µmol/L（20 mg/250 mL = 0.08 mg/mL）］を基に考察した．

本剤は 20 µmol/L 以下の濃度では CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A のプローブ基質の代謝を阻害せず，50%阻害濃度（IC_{50}）はいずれも 20 µmol/L より高いと見積もられた．これらの各 CYP 分子種と本剤をプレインキュベーションした場合でも，IC_{50} の低下は観察されず，本剤がこれらの CYP に対し時間依存的阻害を示さないと考えた．このことから代謝酵素の阻害による薬物相互作用を生じる可能性は低いと考えた（第 2.7.2.2.1.2.5 項）．

初代培養ヒト肝細胞を用いて本剤（0.1，1 及び 10 µmol/L）の CYP1A2，CYP2B6，CYP3A4 又は MDR1 の誘導能を評価した（第 2.7.2.2.1.2.6 項）．いくつかの CYP に関して 100%以上のメッセンジャーRNA（mRNA）の上昇を示した場合も認められたが，濃度依存的な上昇は見られなかった．陽性対照の mRNA の上昇に対する本剤処理での mRNA の上昇の割合はほとんどが 20%未満であった．更に CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 に関してその代謝活性に濃度依存的な上昇は認められず，極端に高い上昇はなかった．MDR1 についても同様に検討したが誘導は認められなかった．以上より，CYP1A2，CYP2B6，CYP3A4 又は MDR1 の誘導による薬物相互作用を生じる可能性は低いと考えた．

本剤は *in vitro* の検討において OATP1B1，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-gp 及び OATP1A2 の基質であることが確認された（第 2.7.2.2.1.1.1 項，第 2.7.2.2.1.3.3 項及び第 2.7.2.2.1.3.4 項）．

また，本剤は P-gp の典型的な基質である N-メチルキニジンの輸送を 300 µmol/L の濃度で 48%阻害し，OATP2B1 及び OCT1 の輸送を 300 µmol/L の濃度でそれぞれ約 40%及び約 50%阻害した．しかしながら，IC_{50}（約 300 µmol/L と推定）と臨床 C_{max}（約 0.6 µmol/L）又は消化管濃度（173 µmol/L）を考慮すると相互作用を生じる可能性は低いと考えた．本剤は 100 µmol/L の濃度において多剤耐性関連タンパク（MRP）2 及び胆汁酸トランスポーター（BSEP）に影響しなかった（第 2.7.2.2.1.3.1 項）．同様に，50 µmol/L の濃度で 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 に影響しなかった（第 2.7.2.2.1.3.2）．

以上のことから，本剤が P-gp，OATP2B1，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT1，OCT2，NTCP 及び BCRP を阻害することによる相互作用の可能性は低いと考えた．また，OATP1B1，OATP1B3，OATP2B1，OCT1，OCT2，OAT1，OAT3 及び BCRP の基質ではなかったことから，これらのトランスポーターの阻害剤との併用による相互作用の可能性は低いと考えた．

2.5.3.5.2.2 臨床試験による検討

外国人健康成人被験者を対象として，本剤と CYP3A 及び P-gp の阻害剤であるエリスロマイシン，ケトコナゾール又はジルチアゼムとの併用経口投与における本剤の薬物速度論的パラメータを，本剤単独経口投与時と比較し，薬物相互作用について検討した［BILA459-06 試験（第 2.7.2.2.3.7 項），BILA459-07 試験（第 2.7.2.2.3.8 項）及び BILA459-11 試験（第 2.7.2.2.3.9 項）］．本剤の C_{max}

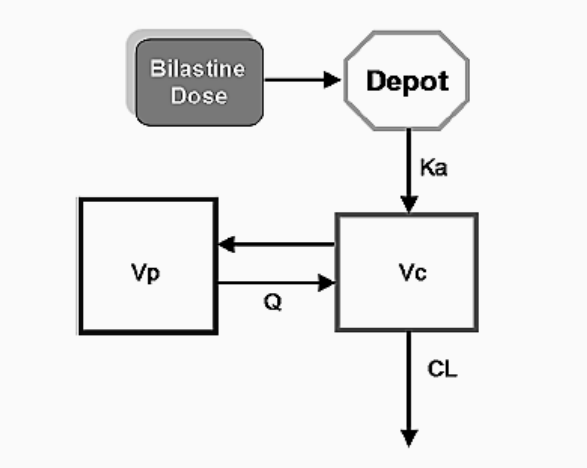
はエリスロマイシン，ケトコナゾール又はジルチアゼムとの併用でそれぞれ約 2.9，約 2.6 及び約 1.5 倍に，AUC_{0-24}（ジルチアゼムは AUC_{0-inf}）はそれぞれ約 1.9，約 2 及び約 1.3 倍に有意に増加し，薬物相互作用が確認された．本剤は P-gp の基質であることが確認されている．加えて，本剤はほとんど代謝されないことから，これらの相互作用はエリスロマイシン，ケトコナゾール又はジルチアゼムにより消化管の P-gp が阻害され本剤の消化管への分泌が抑制されたことに起因すると考えた．

外国人健康成人被験者を対象として，本剤をグレープフルーツジュースで服用したときの本剤の薬物速度論的パラメータを，水で服用したときと比較し，薬物相互作用について検討した（BILA459-10 試験，第 2.7.2.2.3.10 項）．グレープフルーツジュースで服用したとき，本剤の 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．グレープフルーツジュースは消化管吸収に関与する OATP トランスポーターの阻害剤であることが知られている [40,41]．この結果は，グレープフルーツジュースによる OATP 阻害による本剤の消化管吸収の低下と考えたが，本剤が OATP1A2 の基質であり OATP2B1 の基質ではない結果（第 2.7.2.2.1.3.4 項）に加え，近年のヒト消化管には OATP1A2 が発現していないという報告もあり [42,43] 相互作用の機序は不明である．

2.5.3.6　母集団薬物動態解析

2.5.3.6.1　母集団薬物動態解析（海外データ）

外国人被験者を対象に行われた臨床薬理試験（12 試験）における総数 310 名の健康成人被験者から得た 8429 個の本剤の血漿中濃度を用いて，PPK モデルの構築，共変量の解析及び PK/PD モデル解析を行った．その結果，本薬の時間-血漿中濃度データは，一次吸収過程と一次消失過程を含む 2 コンパートメントモデルが最終モデルとして選択された．最終モデルを図 2.5.3.6.1-1 に示した．



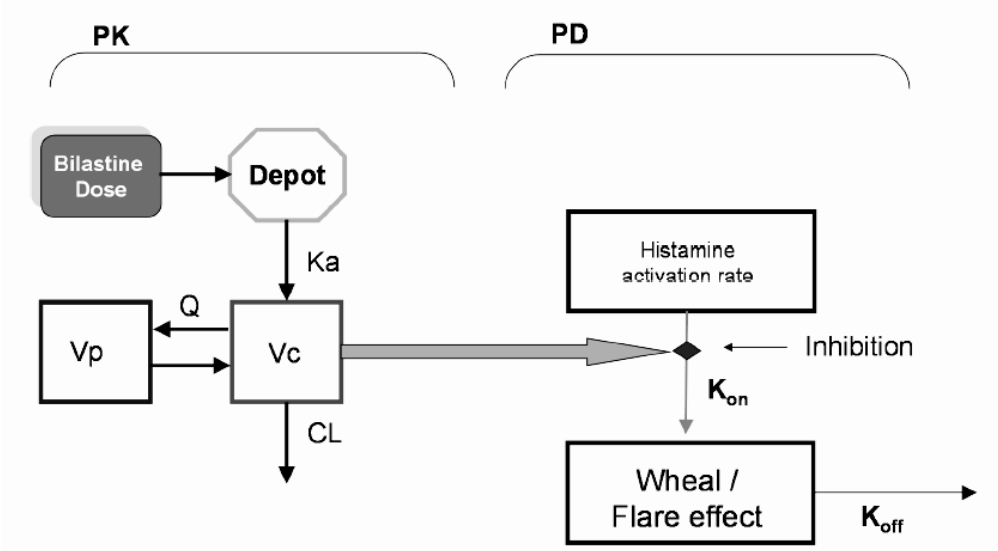
Depot：吸収部位，Vc：中央コンパートメント及びその分布容積，Vp：末梢コンパートメント及びその分布容積，
Ka：吸収速度定数，CL：全身クリアランス，Q：コンパートメント間クリアランス
第 5.3.3.5.1 項 試験報告書[redacted] Figure 13（第 5.3.3.5.4 項 p.20 の図と同じ）

図 2.5.3.6.1-1　ビラスチンの血漿中濃度推移を表す最終モデル（解析報告[redacted]）

母集団薬物動態パラメータである CL/F，Vc/F，見かけの末梢コンパートメントの分布容積（Vp/F），見かけのコンパートメント間クリアランス（Q/F）及び吸収速度定数（Ka）の推定値は，それぞれ 18.1 L/hr，59.2 L，30.2 L，1.59 L/hr 及び 1.50 hr^{-1} であった．共変量として，人口統計的データ，生化学検査データ及びバイタルサイン［性別，年齢，身長，体重，アルブミン，クレア

チニン，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，尿素窒素，γ-グルタミルトランスペプチダーゼ，ビリルビン，アルカリホスファターゼ及び脈拍数］などを評価したが，母集団薬物動態パラメータに対して変動要因にならなかった．

得られた PPK モデルを基に構築した本剤の膨疹・紅斑に対する抑制作用についての PK/PD モデルを図 2.5.3.6.1-2 に示した．膨疹抑制作用に関する PK/PD モデルの PD パラメータである K_{on}，K_{off} 及び IC_{50} はそれぞれ 0.437 cm^2/hr, 1.09 hr^{-1} 及び 5.15 ng/mL であり，紅斑抑制作用に関する K_{on}，K_{off} 及び IC_{50} はそれぞれ 11.1 cm^2/hr，1.03 hr^{-1} 及び 1.25 ng/mL であった．モンテカルロシミュレーションにより予測した本剤 20 mg の 1 日 1 回投与の定常状態（4 回目投与，72～96 時間）の血漿中濃度と PK/PD モデルにより推定した IC_{50} との比較から，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 IC_{50} よりも各投与後 24 時間にわたって高く，膨疹作用の IC_{50} 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．



Depot：吸収部位，Vc：中央コンパートメント及びその分布容積，Vp：末梢コンパートメント及びその分布容積，
Ka：吸収速度定数，CL：全身クリアランス，Q：コンパートメント間クリアランス，
K_{on}：0 次の効果発現速度定数，K_{off}：1 次の効果消失速度定数
第 5.3.3.5.1 項 試験報告書[redacted] Figure 33（第 5.3.3.5.4 項 p.24 の図と同じ）

図 2.5.3.6.1-2　ビラスチンの膨疹・紅斑抑制作用を表す PK/PD モデル（解析報告[redacted]）

本剤は主として未変化体のまま尿中に排泄される（第 2.5.3.1 項）．そこで，PPK モデル解析により腎機能低下と PK との関係を明らかにし，反復投与時の蓄積性について検討した．腎機能正常被験者及び各腎機能低下被験者群で得られている CL_r に対する母集団薬物動態パラメータ推定値として算出された CL/F の比［(CL/F) /CL_r］は腎機能正常被験者並びに軽度，中等度及び重度腎機能低下被験者においてそれぞれ 3.4，2.9，2.7 及び 3.7 とほぼ同程度で，腎機能低下による CL_r の低下に伴い CL/F も低下することから，腎排泄の寄与が大きいことを示している．一方，得られた母集団薬物動態パラメータを用いた本剤 20 mg の 5 回反復投与のシミュレーションの結果，本剤の非結合型濃度基準の $AUC_{0\text{-}inf}$ は，腎機能低下被験者のいずれのグループにおいても，初回投与と 5 日目投与でほぼ同程度の値であり，本剤の曝露量に蓄積性はないと考えた．

2.5.3.6.2 母集団薬物動態解析（国内データ）

日本人を対象とした臨床第 I 相試験（10055010 試験）の結果を用いて PPK モデルを構築した．加えて，国内臨床第 I 相試験のデータに類似の投与条件で行われた海外の臨床第 I 相試験及び反復投与試験のデータを合わせたグローバルデータを基に PPK モデルを構築した．ともに最終モデルとして海外データに基づいて構築された一次吸収過程と一次消失過程を含む 2 コンパートメントモデル（図 2.5.3.6.1-1）が選択された（第 2.7.2.2.4.2 項）．

母集団薬物動態パラメータである CL/F，Vc/F，Vp/F，Q/F 及び Ka の推定値は，日本人データでそれぞれ 14.4 L/hr，51.2 L，20.2 L，1.55 L/hr 及び 1.7 hr^{-1} であり，グローバルデータでそれぞれ 16.2 L/hr，54 L，22.3 L，1.46 L/hr 及び 1.39 hr^{-1} であった．日本人のデータを基に構築した PPK モデルにおいて，共変量として年齢，身長，体重，試験，アルブミン，ビリルビン，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，アラニン・アミノトランスフェラーゼ，クレアチニン，尿素窒素及びアルカリホスファターゼを評価した結果，Vc/F が体重に対してわずかに有意な増加傾向を示したが，他は母集団薬物動態パラメータに対して変動要因にならなかった．グローバルデータを基に構築した PPK モデルにおいて，共変量として年齢，体重及びグループ（日本人又は外国人）を評価した．Vc/F が体重に対してわずかに有意な増加傾向を示したが，他は母集団薬物動態パラメータに対して変動要因にならなかった．

CL/F について，日本人データからの推定値とグローバルデータからの推定値はそれぞれ 14.4 L/hr と 16.2 L/hr であり，日本人推定値の差の割合は約 11%であった．同様に Vc/F も日本人データからの推定値とグローバルデータからの推定値はそれぞれ 51.2 L と 54 L であり，日本人推定値の差の割合は約 5%であった．これらの差が小さいことから，両モデルに大きな違いはないと考えた．

得られた PPK モデルを基に，日本人における本剤の膨疹・紅斑に対する抑制作用についての PK/PD モデルを構築した．日本人における PK/PD モデルは海外におけるデータを基にして構築されたモデル（図 2.5.3.6.1-2）を用いた．膨疹抑制作用に関する PK/PD モデルの PD パラメータである K_{on}，K_{off} 及び IC_{50} はそれぞれ 0.839 cm^2/hr，1.72 hr^{-1} 及び 1.03 ng/mL であり，紅斑抑制作用に関する K_{on}，K_{off} 及び IC_{50} はそれぞれ 13.9 cm^2/hr，1.67 hr^{-1} 及び 0.348 ng/mL であった．PK/PD モデルにより推定した膨疹の IC_{50}（1.03 ng/mL）及び紅斑の IC_{50}（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が高いことが確認された．また，日本人と外国人の K_{on}/K_{off} について，膨疹ではそれぞれ 49 及び 40 mm^2，紅斑ではそれぞれ 832 及び 1078 mm^2 と同程度の値を示したことから PD に関して日本人と外国人は類似していると考えた．

2.5.3.7 薬力学作用

2.5.3.7.1 健康成人における薬力学的検討（抗ヒスタミン活性）

国内の健康成人男性を対象に，本剤 10，20 及び 50 mg を単回又は 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの抗ヒスタミン活性を検討した結果，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．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も認めなかった．一方，本剤 10 mg 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 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（10055010 試験，第 2.7.2.3.1.1 項）．

海外の健康成人男性を対象に，本剤 2.5，5，10，20，50 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結果，投与後 24 時間の膨疹に対する抑制作用はセチリジン塩酸塩 10 mg と比較して，本剤 20 mg は同程度であったが，本剤 10 mg 以下ではわずかに劣っていた．また，本剤 50 mg の投与後 24 時間の膨疹及び紅斑に対する抑制作用は，セチリジン塩酸塩 10 mg と同程度以上であった（BILA459-04 試験，第 2.7.2.3.1.2.1 項）．本剤 20，40 及び 80 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの抗ヒスタミン活性は，プラセボと比較していずれの用量も投与 1 日目で有意な抑制作用を示した．投与 7 日目の抑制作用も 1 日目と同程度であり，連投による耐性及び蓄積性を認めなかった（CIM/02/100/01 試験，第 2.7.2.3.1.2.3 項）．また，海外の健康成人男女を対象に，本剤 20 mg を単回経口投与したときの抗ヒスタミン活性は，年齢，性別及び食事による影響をほとんど受けないと考えられた（BILA459-05 試験，第 2.7.2.3.1.2.2 項．BILA459-12 試験，第 2.7.2.3.1.2.4 項）．

2.5.3.7.2　　季節性アレルギー性鼻炎患者における薬力学的試験（曝露試験）

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，本剤 10 及び 20 mg 単回経口投与とフェキソフェナジン塩酸塩 60 mg を 2 回経口投与したときの鼻炎症状抑制作用を検討した結果，本剤 20，10 mg 及びフェキソフェナジン塩酸塩 60 mg は，いずれもプラセボ群と比較して，主要評価項目である治験薬投与後 0～3 時間（Day 1）の TNSS の合計を有意に改善した．また，実薬群では，いずれもプラセボと比較して，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．本剤 20 及び 10 mg 単回投与はフェキソフェナジン塩酸塩 60 mg を 2 回投与と同程度の効果持続性を示した（10055020 試験，第 2.7.2.3.2.1 項及び第 2.7.2.3.4.1 項）．

海外の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象に，花粉曝露室を用い，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 を単回経口投与したときの鼻炎症状抑制作用を検討した結果，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 Day 2 の TNSS の合計をいずれも有意に改善した．また，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 の合計では有意な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．なお，セチリジン塩酸塩 10 mg と比較して，本剤 20 mg は Day 1 及び 2 の TNSS の合計はいずれも有意な差を認めなかった（BILA2306/ACC 試験，第 2.7.2.3.2.2 項及び第 2.7.6.28 項）．

以上の結果から，季節性アレルギー性鼻炎に対する本剤 20 mg 単回投与時の有効性が確認された．

2.5.3.7.3　　薬力学作用における内因性要因（人種）の影響

国内及び海外の健康成人を対象に，本剤 10，20 及び 50 mg を単回経口投与したときの抗ヒスタミン活性について比較検討した．PPK 解析モデルに基づき本剤の膨疹及び紅斑抑制作用について PK/PD モデル（反応増強阻害モデル）を構築し，PK/PD モデルのパラメータ推定値を比較した結果，プリックテストに使用したヒスタミン溶液が，海外は 100 mg/mL，日本は 10 mg/mL と違いがあったものの，欧米人と日本人の K_{on}/K_{off} 比は同程度の値であった（第 2.7.2.2.5.2 項）．

また，本剤の膨疹及び紅斑の抑制作用は，投与量により国内と海外で投与後の抑制率に若干違いがあったものの，各投与量による投与後の血漿中濃度と抗ヒスタミン活性の発現パターンは類似していた（第 2.7.2.3.4.3 項）．

国内及び海外の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象に，花粉曝露室を用い，本剤 20 mg を単回経口投与したときの PD について比較検討した結果，本剤 20 mg の治療効果，効果発現時間，効果持続性に関する有効性は日本人と外国人でほぼ類似していた（第 2.7.2.3.4.3 項）

以上の結果から，日本人及び外国人に本剤を投与したときの薬力学作用に大きな差異は認められず，前述の通り，PK においても大きな差異を認めなかったことから，本剤の薬力学的作用及び PK に大きな民族差はないと考えられ，海外臨床試験成績を利用することは可能と判断した．

2.5.3.8 その他の薬力学的試験

2.5.3.8.1 国内の健康成人を対象とした薬力学的作用を検討した試験

2.5.3.8.1.1 精神神経機能への影響

国内の健康成人男性を対象に，本剤 10，20 及び 50 mg を単回又は 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの精神神経機能への影響を検討した結果，digit symbol substitution test（DSST）を用いた精神運動機能検査及び stanford sleep scale を用いた眠気評価より，プラセボと比較して DSST 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も認められなかったことから，精神神経機能への影響はほとんどないと考えた（10055010 試験，第 2.7.2.3.3.4.1 項）．

2.5.3.8.2 海外の健康成人を対象とした薬力学的作用を検討した試験

2.5.3.8.2.1 脳内ヒスタミンH_1受容体占有率の検討

海外の健康成人男女を対象に，本剤 20 mg，ヒドロキシジン 25 mg 及びプラセボを単回経口投与したときの［^{11}C］-ドキセピンの受容体結合能（BP）及び脳内ヒスタミン H_1RO を検討した結果，評価領域とした前頭部，頭頂部，後頭部，側頭皮質及び島皮質の各部位の BP 及び 5 部位の BP の平均値は, いずれも本剤 20 mg 及びプラセボと比較してヒドロキシジン 25 mg で有意に低く，本剤 20 mg とプラセボで差はなかった．また，各部位の RO 及び 5 部位の RO の平均値は，ヒドロキシジン 25 mg と比較して本剤 20 mg は有意に低く，本剤 20 mg の 5 部位の RO の平均値±SD は−3.92±14.39%，ヒドロキシジン 25 mg では 53.95±14.13%であり，本剤 20 mg の脳内移行はほとんどないと考えた（BILA3111/PET 試験，第 2.7.2.3.3.1 項）．

なお，鎮静スコア及び DSST を用いた評価より，プラセボと有意な差がなかったことから，本剤 20 mg は鎮静作用や精神運動機能への影響もほとんどないと考えた（BILA3111/PET 試験，第 2.7.2.3.4.2 項）．

2.5.3.8.2.2 自動車運転能に及ぼす影響

海外の健康成人男女を対象に，本剤 20，40 mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときの自動車運転能に及ぼす影響を検討した結果，ドライビング試験で運転能力の誤りの指標である側線からのずれ及び運転速度のばらつきに加えて，視覚的アナログ尺度（VAS）を用いた評価より，本剤 20 及び 40 mg はプラセボと差を認めなかったことから，本剤 20 及び 40 mg は自動車運転能に及ぼす影響はほとんどないと考えた（BILA2707/UMA 試験, 第 2.7.2.3.3.2 項及び第 2.7.2.3.4.2 項）．

2.5.3.8.2.3 心室再分極に及ぼす影響

海外の健康成人男女を対象に，本剤 20 mg，100 mg 及び本剤 20 mg とケトコナゾール 400 mg を併用し，1 日 1 回 4 日間反復経口投与したときの心室再分極に及ぼす影響を検討した結果，線形補正し個別の被験者データを用い補正した QT 間隔（QTcNi）のベースラインからの変化量のプ

ラセボとの差は，本剤 20 mg では投与後 1 時間で，本剤 100 mg では投与後 0.5～3.0 時間で有意であったが，片側 95%CI の上限はいずれも 10 msec を上回らなかった．一方，本剤 20 mg とケトコナゾール 400 mg 併用では，QTcNi のベースラインからの変化量のプラセボとの差は，投与後 0.5～12.0 時間（4.0～9.3 msec，片側 95%CI の上限：6.87～12.16 msec）で有意であり，片側 95%CI の上限は，いずれも 10 msec を上回った．

本剤 20 mg とケトコナゾール 400 mg 併用による QTc 間隔の延長については, 以下の理由から，本剤の影響（相互作用を含む）ではなくケトコナゾールに起因して誘発された可能性が高いと考えた（BILA459-07 試験，第 2.7.2.2.3.8 項及び BILA459-09 試験，第 2.7.2.3.3.3 項及び第 2.7.2.3.4.2 項）．

- 本剤 20 mg にケトコナゾール 400 mg を併用してもケトコナゾールの薬物動態パラメータに影響しないことが確認されている．
- 本剤 20 mg とケトコナゾール 400 mg 併用投与時の血漿中濃度は，本剤単剤に比して約 2 倍に増加したものの，いずれの時点でも本剤 100 mg 投与時と比べて低値を示した（最小二乗平均値で 32%～38%に相当）．
- PK/PD 解析の結果, 本剤の血漿中濃度と QTcNi の変化量の間には関連がないことが示唆された．
- ケトコナゾールを用いた QT/QTc 間隔の延長を評価した公表論文 [44,45,46,47] より，ケトコナゾール単独投与による QT/QTc の延長が報告されており，その発現時間及び程度は今回の試験結果と類似していた．

以上の結果から，本剤 20 mg（予定される治療量）及び 100 mg（予定される治療量の 5 倍量）は，心室再分極に影響するリスクは低いと考えた．

2.5.3.8.2.4　海外の健康成人を対象とした中枢神経系への影響を検討した試験

(1)　中枢神経系への影響

海外の健康成人男女を対象に，本剤 20，40，80 mg 及びヒドロキシジン 25 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの中枢神経系への影響を検討するとともに，抗コリン活性について検討した結果，精神運動機能検査より，最大の精神運動機能の障害は，治験薬投与 1 日目のヒドロキシジン 25 mg で認められ，それより程度は弱いものの，次いで本剤の高用量（80 mg）であった．一方，本剤の 2 用量（20，40 mg）とプラセボとの間には差を認めなかった．また，鎮静作用（眠気，おとなしさ，不安）に関する指標を用いた評価より，プラセボ又は本剤 20 mg と比較して，ヒドロキシジン 25 mg 及び本剤の 2 用量（40，80 mg）の投与を受けた被験者は明らかに眠気，おとなしさや鎮静といった感情を示した．よって，本剤 20 mg は中枢神経系への影響はほとんどないと考えた．また，瞳孔反射を用いた評価より，本剤のいずれの用量でも抗コリン活性を有さないことが明らかとなった（CIM/02/100/01 試験，第 2.7.2.3.3.4.2 項）．

(2)　アルコール併用時の中枢神経系への影響

海外の健康成人男女を対象に，アルコール（0.8 g/kg）と同時に本剤 20，80 mg，ヒドロキシジン 25 mg 又はセチリジン 10 mg を単回経口投与したときの中枢神経系への影響を検討した結果，精神運動機能検査及び心的状態の質問票を用いた評価より, アルコール+本剤 20 mg はアルコール+プラセボと差を認めなかったことから, アルコール併用時において本剤 20 mg は中枢神経系への影響を増強しなかった．一方，本剤 80 mg，セチリジン 10 mg 及びヒドロキシジン 25 mg は中枢神経系への影響を増強することが示された（CIM/04/100/07 試験，第 2.7.2.3.3.5 項）．

(3) ロラゼパム併用時の中枢神経系への影響

海外の健康成人男女を対象に，本剤 20 mg を単回又は 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときの本剤がロラゼパム 3 mg の中枢神経系抑制作用を増強するか否かを検討した結果，精神運動機能検査及び質問票を用いた評価より，ロラゼパム 3 mg と本剤 20 mg の併用投与はロラゼパム 3 mg 単独投与と差を認めなかったことから，ロラゼパム 3 mg 併用時において本剤 20 mg は中枢神経系への影響を増強しなかった（CIM/06/100/01 試験，第 2.7.2.3.3.6 項）.

以上の結果から，本剤 20 mg 1 日 1 回投与での中枢神経系への影響はほとんどなく，アルコールや睡眠導入薬，抗不安薬などの中枢抑制作用を増強する薬剤との併用により中枢神経系への薬力学的作用を増強させるリスクも低いと考えた.

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　有効性評価対象とした臨床試験の概略

申請する適応症の患者集団を対象とした本剤の有効性を検討する試験として，国内及び海外で，アレルギー性鼻炎，慢性蕁麻疹，皮膚疾患（湿疹・皮膚炎，痒疹，皮膚そう痒症）に伴うそう痒を対象にした臨床試験を実施しているが，本項では国内で有効性を検討した臨床試験の成績を中心に記載した.

本剤の有効性評価に用いた国内臨床試験の一覧を表 2.5.4.1-1 に示した.

なお，申請製剤での食事の影響を検討した臨床薬理試験（10055070 試験）以外は，[redacted]が製造した FAES 錠（10 及び 20 mg 錠）を使用したが，含量が異なる製剤間（10 mg 錠 vs 20 mg 錠）及び製法が異なる製剤間［申請製剤（ビラノア錠）と FAES 錠］で生物学的に同等であることが検証されていることから（第 2.5.2 項），FAES 錠を使用した臨床成績を有効性評価に使用することは可能と判断した.

表 2.5.4.1-1　有効性評価に用いた国内臨床試験一覧（評価資料）

申請する適応症	試験番号	臨床試験略名	ビラスチン 投与量	投与期間
アレルギー性鼻炎	10055020	第 II 相 スギ花粉曝露試験	10 mg，20 mg	1 日間/期
	10055030	第 III 相 プラセボ対照二重盲検比較試験	20 mg	14 日間
	10055040	第 III 相 長期投与試験	20 mg	通年性アレルギー性鼻炎：12 週間（治療期）+最長 40 週間（継続治療期） 季節性アレルギー性鼻炎：12 週間
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	10055050	第 II/III 相 プラセボ対照二重盲検比較試験	10 mg，20 mg	14 日間
	10055060	第 III 相 長期投与試験	20 mg	12 週間（治療期）+最長 40 週間（継続治療期）

2.5.4.2　アレルギー性鼻炎

アレルギー性鼻炎の有効性評価に用いた国内臨床試験の概要を表 2.5.4.2-1 に示した.

アレルギー性鼻炎の有効性は，本剤の季節性アレルギー性鼻炎患者に対する臨床第 II 相試験（10055020 試験，第 5.3.5.1.1 項），通年性アレルギー性鼻炎患者に対する臨床第 III 相試験（10055030 試験，第 5.3.5.1.2 項）及び通年性及び季節性アレルギー性鼻炎患者に対する臨床第 III 相長期投与

試験［10055040 試験，第 5.3.5.2.1（治療期）項，第 5.3.5.2.1（全期間）項］の 3 試験から得られた成績に基づいて評価した．また，海外臨床試験として，アレルギー性鼻炎における有効性データを補足的に説明するために参考資料として利用した臨床第 III 相試験（第 5.3.5.1.8 項, 第 5.3.5.1.9 項）の概要を表 2.5.4.2-2 に示した．

表 2.5.4.2-1　アレルギー性鼻炎の有効性評価に用いた国内臨床試験の概要

臨床試験略名 （試験番号）	対象	試験デザイン	評価項目	投与量（/日） 投与期間	登録例数 *ランダム化例数	試験期間 実施国 施設数	添付資料番号 （資料区分）
第 II 相 スギ花粉曝露試験 (10055020)	季節性アレルギー性鼻炎患者(スギ花粉)	単一施設 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	＜主要評価項目＞ ・ 1 回目の治験薬投与後 0～3 時間（Day 1）の総合鼻症状スコア（TNSS）の合計 ＜副次評価項目＞ ・ 1 回目の治験薬投与後 22～26 時間（Day 2）の TNSS の合計 ・ 効果発現時間 等	ビラスチン 10 mg ビラスチン 20 mg フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg×2 プラセボ 錠剤（治験薬はカプセルに充填した）， 花粉曝露開始後 1 時間，1 日 1 回又は 2 回経口投与（1 日間/期）	136 名	2013 年 8 月～ 2014 年 1 月 日本 1 施設	5.3.5.1.1 （評価）
第 III 相 プラセボ対照二重盲検比較試験 (10055030)	通年性アレルギー性鼻炎患者	多施設共同 二重盲検 プラセボ対照 ランダム化 並行群間比較	＜主要評価項目＞ ・ TNSS の期間平均変化量［ベースライン（Day -3～0 の 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 TNSS スコアの変化量］ ＜副次評価項目＞ ・ 総合眼症状スコア（TOSS），総合症状スコア（TSS）及び総合鼻 3 症状スコア（T3NSS）の期間平均変化量 等	ビラスチン 20 mg フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg×2 プラセボ 錠剤，1 日 1 回又は 2 回 14 日間経口投与（最長 17 日間）	256 名 254 名 255 名 計 765 名*	2014 年 7 月～ 2015 年 1 月 日本 4 施設	5.3.5.1.2 （評価）
第 III 相 長期投与試験 (10055040)	通年性及び季節性アレルギー性鼻炎患者	多施設共同 非盲検 単群	＜主要評価項目＞ ・ 有害事象（副作用）の発現割合 ＜有効性の副次評価項目＞ ・ TNSS，TOSS，TSS 及び T3NSS の期間平均変化量 等	ビラスチン 20 mg 錠剤，1 日 1 回 12 週間経口投与（治療期）	122 名（通年性アレルギー性鼻炎：64 名，季節性アレルギー性鼻炎：58 名）	2014 年 8 月～ 2015 年 10 月 日本 2 施設 （継続治療期：1 施設）	5.3.5.2.1 （治療期） 5.3.5.2.1 （全期間） （評価）
				ビラスチン 20 mg 錠剤，1 日 1 回最長 40 週間経口投与（継続治療期）	-		

解析対象集団：PPS（10055020），FAS（10055030），長期有効性評価例（10055040）
第 5.3.5.1.1 項 10055020 試験 CSR 表 10.1.1-1，第 5.3.5.1.2 項 10055030 試験 CSR 表 10.1-1，第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 試験 CSR 表 10.1-1 改変

表 2.5.4.2-2　アレルギー性鼻炎の有効性の評価に用いた海外臨床試験の概要

臨床試験略名 （試験番号）	対象	試験デザイン	評価項目	投与量（/日） 投与期間	登録例数 *ランダム化例数	試験期間 実施国 施設数	添付資料番号 （資料区分）
第 III 相 プラセボ対照二重盲検比較試験 (BILA1003/RAE)	季節性アレルギー性鼻炎患者	多施設共同 二重盲検 プラセボ及び実薬対照 ランダム化 並行群間比較	＜主要評価項目＞ ・ 患者評価の 0 日目の来院（ベースライン）から 14 日目までの TSS の曲線下面積 ＜副次評価項目＞ ・ 0 日目の来院（ベースライン）に対する 14 日目の過去 12 時間前を患者が reflective に評価した TSS の変化 等	ビラスチン 20 mg デスロラタジン 5 mg プラセボ 錠剤をカプセルに充填 1 日 1 回 14 日間経口投与	233 名 243 名 245 名 計 721 名*	2003 年 4 月～ 2003 年 8 月 海外 57 施設	5.3.5.1.8 (参考)
第 III 相 プラセボ対照二重盲検比較試験 (BILA1704/RAE)	季節性アレルギー性鼻炎患者	多施設共同 二重盲検 プラセボ及び実薬対照 ランダム化 並行群間比較	＜主要評価項目＞ ・ 0 日目（ベースライン）から 14 日目までの患者の reflective な評価による TSS の曲線下面積 ＜副次評価項目＞ ・ 0 日目（ベースライン）から 14 日目までの患者の instantaneous な評価による TSS の曲線下面積等	ビラスチン 20 mg セチリジン塩酸塩 10 mg プラセボ 錠剤をカプセルに充填 1 日 1 回 14 日間経口投与	227 名 228 名 228 名 計 683 名*	2005 年 4 月～ 2005 年 8 月 海外 61 施設	5.3.5.1.9 (参考)

解析対象集団：ITT

第 5.3.5.1.8 項 BILA1003/RAE 試験 CSR table 3，第 5.3.5.1.9 項 BILA1704/RAE 試験 CSR table 3 改変

2.5.4.2.1 対象患者の選択

国内で実施した試験はいずれも通年性又は季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした．対象患者は，18～74 歳（臨床第 II 相試験では 20～60 歳），過去 2 年以上通年性又は季節性アレルギー性鼻炎症状を有し，かつアレルギー検査（血清特異的 IgE 検査又は鼻誘発テスト）（通年性アレルギー性鼻炎の場合は両方）が陽性であることとした．また，臨床第 II 相試験では，曝露開始後 1 時間の時点で TNSS が 2 以上あり，治験薬（プラセボ）投与後 3 時間までの TNSS の合計が 36 点以上や曝露開始後 4 時間までの鼻汁量の合計が 2 g を超える（治験では，2 g 以下の患者を除外とする除外基準として設定）等を選択基準として設定した．臨床第 III 相試験の通年性アレルギー性鼻炎患者では，本登録前 3 日間の TNSS の合計スコアが 16 点以上（最大 45 点），かつ鼻汁，くしゃみ発作の各症状スコアの合計スコアのいずれかが 5 点以上（最大 12 点）であること，また，季節性アレルギー性鼻炎患者では，本登録前 3 日間の TNSS の合計スコアが 24 点以上（最大 45 点），かつ鼻汁，くしゃみ発作の各症状スコアの合計スコアのいずれかが 6 点以上（最大 12 点）である等を選択基準として設定した．いずれの試験も中等症以上の鼻症状（くしゃみ・鼻漏型）を有する患者を選択した．これらは，国内の鼻アレルギー診療ガイドライン（改訂第 7 版）[48] でアレルギー性鼻炎の確定診断に必要とされる条件を満たすとともに，抗ヒスタミン薬が第一選択薬として推奨されるくしゃみ・鼻漏型の患者を選択していることから，当該試験の対象患者は，市販後に本剤の使用が予想される患者集団と大きな相違はないと考える．

また，治験薬の有効性評価に影響を及ぼす懸念がある，合併症又は既往歴を有する患者や併用薬・併用療法を使用している患者，また，特にプラセボ対照の臨床第 III 相試験では，placebo high responder（TNSS が 40%以上減少），症状が不安定な（TNSS の変動幅が 3 を超える）患者及び主要な有効性評価項目は日記を用いて評価することとしたため，適切な評価を行うことが難しい患者が他の年齢層に比べて多い可能性があると考え，75 歳以上の後期高齢患者を除外した．なお，臨床第 III 相試験及び臨床第 III 相長期投与試験の選択・除外基準はほぼ同様の基準を設定した．

海外臨床第 III 相試験においても，国内臨床試験と同様にアレルギー性鼻炎の既往を有すること，アレルギー検査（皮内反応又は抗原特異的 IgE 抗体）が陽性であること，更に中等症以上の鼻症状を有することを組入れ基準に設定した．

2.5.4.2.2 試験デザインと評価項目

臨床第 II/III 相試験及び臨床第 III 相長期投与試験の有効性の評価方法は，試験間でほぼ統一した．また，臨床第 II 相試験は，曝露試験の特性を活かし，患者がその時点の症状を評価することとし，臨床第 III 相試験及び臨床第 III 相長期投与試験は，患者が過去 24 時間（前日）を振り返って症状を評価することとした．

2.5.4.2.2.1 臨床第II相試験（10055020 試験）

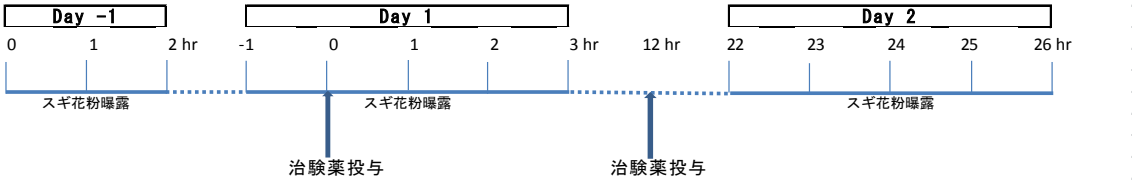
(1) 試験デザイン

成人スギ花粉症患者を対象に，スギ花粉曝露室を用いて，海外臨床試験（BILA-2306 試験）及び国内で唯一，スギ花粉曝露後に治験薬を投与し薬効評価している試験 [49] を参考に，本剤 20 及び 10 mg 単回投与時の有効性及び安全性について，プラセボを対照に比較検討することを主目的に，ランダム化 4 期クロスオーバー二重盲検比較試験として実施した．また，用量反応性を探索的に検討するため，本剤 20 及び 10 mg を設定し，陽性対照薬としてフェキソフェナジン塩酸塩 60 mg を 2 回投与で設定した．

本剤 10 及び 20 mg は，Day 1 のスギ花粉曝露開始後 1 時間に 1 回のみ，フェキソフェナジン塩酸塩は，Day 1 のスギ花粉曝露開始後 1 時間と 1 回目投与後 12 時間に 2 回経口投与した．なお，1 回目の治験薬は，空腹時投与（治験薬投与前 2 時間から飲食を制限），2 回目の治験薬は飲食の制限を設けなかった．

主要評価項目は，海外臨床試験結果と比較検討することを考慮し，海外臨床試験と同様に，1 回目の治験薬投与後 0～3 時間（Day 1）の TNSS の合計（13 評価時点）とした．副次評価項目は，1 回目の治験薬投与後 22～26 時間（Day 2）の TNSS の合計，効果発現時間等を設定した．

治験期間は，花粉曝露により一定の症状を誘発することを確認する目的で，スクリーニング曝露［曝露を 4 時間行い，曝露開始後 1 時間に治験薬（プラセボ）を投与］を行うスクリーニング期，治験薬の治療効果，その効果の持続性及び速効性を評価する Period 1～4 の 4 期からなる治療期，及び Period 4 の治験薬投与終了後 7～14 日以内に実施する後観察期を設定した．なお，スクリーニング期から治療期へのウォッシュアウト期間及び治療期中の各 Period 間のウォッシュアウト期間は 10 日間以上（28 日間以内）とした．治療期の花粉曝露スケジュールを図 2.5.4.2.2.1-1 に示した．なお，患者の Chamber 内への入室が完了して着席したことを確認した後，花粉曝露を開始し，スギ花粉濃度を 8000 個/m^3 に制御した．



第 5.3.5.1.1 項 10055020 試験 CSR 図 9.5.1.1.2-1

図 2.5.4.2.2.1-1　治療期の花粉曝露スケジュール（10055020 試験）

(2) 有効性評価方法

患者は，Day 1 及び Day 2 にスギ花粉曝露室内で 4 時間の曝露を受け，曝露室入室前，曝露開始から 4 時間後（花粉曝露終了時）まで 15 分ごとに各症状スコア（鼻汁，くしゃみ，鼻閉，鼻のかゆみ，目のかゆみ，涙目）を，スギ花粉曝露後に治験薬を投与し薬効評価している国内で唯一実施された類薬の試験 [49] 及び OHIO Chamber[50,51] で用いられている評価方法を参考に，それぞれ 5 段階（0：症状なし～4：非常に重い）で評価した．また，10 cm 水平アナログスケールを用いた症状のつらさを評価するとともに，治療満足度を 5 段階（1：極めて不満～5：極めて満足）で評価した．更に，鼻汁量（g）やくしゃみ回数（回）についても評価した．

有効性解析対象集団には，割付例のうち，選択基準を満たし，除外基準に抵触しない症例で，有効性に関する評価項目（主要評価項目）を満たす患者（13 評価時点すべての時点のデータが存在している患者）と定義した最大の解析対象集団（FAS）のうち，以下の条件を満たす患者の集団である per protocol set（PPS）を用いた（第 2.7.3.2.1.2.1 項）．

- 4 期の主要評価項目及び副次評価項目「1 回目の治験薬投与 22～26 時間（Day 2）の TNSS の合計」を満たす患者（17 評価時点すべての時点のデータが存在している患者）
- 用法・用量・投与期間の設定を遵守した患者
- その他，有効性及び安全性に影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱がない患者

主解析として，PPS を対象に，線形混合効果モデル（固定効果：投与群，Period，割付順列，投与前値，変量効果：被験者）を用いた．検定の有意水準は両側 5%，CI 推定の信頼係数は両側 95%とした．

2.5.4.2.2.2 臨床第III相試験（10055030 試験）

(1) 試験デザイン

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に，本剤 20 mg 1 日 1 回投与したときのプラセボに対する優越性を検証することを主目的として，ランダム化二重盲検並行群間比較試験として実施した．また，既承認薬に対する本剤の臨床的位置付けを検討する目的で，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 の有効性及び安全性をフェキソフェナジン塩酸塩 120 mg（1 回 60 mg，1 日 2 回投与）と比較検討するため，参照群を設定した（第 2.7.3.2.1.2.2 項）．

主要評価項目は，機構の意見，Food and Drug Administration（FDA）又は European medicines agency（EMA）のアレルギー性鼻炎治療薬の臨床開発に関するガイダンス案又はガイドライン [52,53] を参考に，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 10～13 の計 4 日間の平均 TNSS スコアの変化量］とした．副次評価項目は，Day 1 の治験薬投与 1 時間後の TNSS 等を設定した．

治験薬は，朝（午前中）の投与は空腹時（朝食の 1 時間以上前又は 2 時間以上後）とし，夕方の投与は夕食前又は夕食後投与とした．

治験期間は，ランダム化前にプラセボ投与による感受性のある症例を適切な症状評価を行ったうえで除外するため，無治療期間及び単盲検下によるプラセボ投与期間を含む観察期（スクリーニング検査日から本登録日：14～28 日間）を設定した．また，通年性アレルギー性鼻炎の治療において，第 2 世代の抗ヒスタミン薬は十分な効果を得るために 2 週間程度を有するとされている [5] ことから 14 日間の治療期（二重盲検：本登録日の翌日より 14～17 日間）及び治験薬最終投与後 4～7 日以内に実施する後観察期を設定した．

(2) 有効性評価方法

患者は，鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉スコアを鼻アレルギー診療ガイドライン [48] に準じて 5 段階（0～4 点）で，鼻内そう痒感スコアを既存薬の評価方法 [54] に準じて 4 段階（0～3 点）で評価した．また，臨床第 II 相試験で用いた 5 段階（0：症状なし～4：非常に重い）評価に準じ，鼻症状（鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉スコア，鼻内そう痒感）を投与初日の投与前，投与 1 時間後及び 2 回目投与前に評価した．また，眼のかゆみ，流涙を奥田ら [55] が定義した重症度分類に準じて 5 段階（0～4 点）で評価した．更に，くしゃみ回数（回），こう鼻回数（回）を評価するとともに，日常生活の支障度の程度及び治療満足度を，それぞれ 5 段階（日常生活の支障度の程度：0～4 点，治療満足度：1：極めて不満～5：極めて満足）で評価した．治験担当医師は，鼻腔所見の程度（下鼻甲介粘膜の腫脹，下鼻甲介粘膜の色調，水様性分泌量，鼻汁の性状）をそれぞれ 4 段階（0～3 点）で評価した．また，日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票（JRQLQ No 1）を用いた生活の質（QOL）スコア（患者評価）や患者日記より得られた鼻汁，くしゃみ発作及び鼻閉からの情報により，治療前後での重症度判定による治療改善率を評価した（第 2.7.3.2.1.1.1 項）．

有効性解析対象集団には，本登録例で治療期用治験薬が 1 回でも投与された患者のうち，選択基準を満たし，除外基準に抵触しない患者で，主要評価項目である TNSS の Day 10 から Day 13 の計 4 日間のデータが 2 日間以上存在する患者の集団である FAS を用いた．

主解析として，FAS を対象に，線形モデル（調整因子：TNSS のベースライン及び施設）を用いた．検定の有意水準は両側 5%，両側 p 値が 5%以下であったとき，本剤 20 mg のプラセボにおける優越性が検証されたと判断することとした．

2.5.4.2.2.3 臨床第III相長期投与試験（10055040 試験）

(1) 試験デザイン

検証的試験の対象は通年性アレルギー性鼻炎であることから，機構の意見を参考に，通年性アレルギー性鼻炎患者に加え，季節性アレルギー性鼻炎患者を対象に，本剤 20 mg を長期投与したときの安全性を検討することを主目的に，長期投与したときの有効性を検討することを副次目的に，非盲検試験として実施した（第 2.7.3.2.1.2.3 項）．

主要評価項目は，有害事象及び副作用の発現割合とし，有効性の副次評価項目は，各評価項目のベースラインに対する各規定来院前 7 日間の平均 TNSS の変化量（期間平均変化量）等を設定した．

治験薬は，朝食の 1 時間以上前又は 2 時間以上後，午前中に 1 日 1 回経口投与した．

治験期間は，適格性が確認された患者を仮登録した後，一定以上の症状を有する被験者を選択することで母集団を統一する目的で観察期（7～21 日間）を設定した．また，機構の助言及び類薬のアレルギー性鼻炎に対する長期投与試験を参考に，12 週間の治療期（本登録日の翌日より 12 週間）及び継続治療期移行基準に合致した（通年性アレルギー性鼻炎患者のみ）場合，最長 40 週間の継続治療期を設定した．

(2) 有効性評価方法

有効性評価方法は，臨床第 III 相試験と同様に設定した．

有効性解析対象集団には，安全性解析対象集団（本登録例のうち，治験薬が 1 回でも投与された患者の集団）のうち，選択基準を満たし，除外基準に抵触しない患者で，治療期に有効性に関する評価項目のデータ（患者日記の 1 日分の TNSS）が存在する患者の集団である長期有効性評価例を用いた．

なお，主要評価項目が安全性であるため，副次解析として主な副次評価項目に対して，長期有効性評価例を対象に，各期間平均について Paired t 検定を実施した．

2.5.4.2.2.4 海外臨床試験（参考資料）

海外臨床試験のうち，アレルギー性鼻炎における有効性データを補足的に説明するために利用した臨床第 III 相試験（BILA1003/RAE 試験，第 5.3.5.1.8 項及び BILA1704/RAE 試験，第 5.3.5.1.9 項）の有効性の評価方法について以下に示した．

いずれの試験も，対象患者は 12～70 歳の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象に，本剤 20 mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与したときの有効性及び安全性について，プラセボを対照にランダム化二重盲検並行群間比較試験として実施した．陽性対照薬としてデスロラタジン 5 mg（国内未承認）又はセチリジン塩酸塩 10 mg（いずれも 1 日 1 回投与）を設定した．

主要評価項目は，いずれの試験もベースラインから投与 14 日目までの患者の reflective な評価（過去 12 時間を振り返って症状を評価する）による TSS の曲線下面積とした．

治験薬は，1 回 1 カプセル（各錠剤をカプセル充填），1 日 1 回経口投与した．投与時間は毎朝空腹時（朝食前 1 時間又は朝食後 2 時間）とした．

治験期間は，BILA1003/RAE 試験では，前治療の影響を排除するため 7 日間（3～10 日間で調節可能）の観察期，14 日間の治療期を設定した．BILA1704/RAE 試験では，観察期は設けず，14 日間の治療期のみを設定した．

いずれの試験も鼻及び非鼻症状［鼻汁，くしゃみ，鼻のかゆみ，鼻閉，目のかゆみ，涙目，目の充血（BILA1003/RAE 試験では，更に，耳及び口蓋のかゆみ)］の合計を TSS と定義し，有効性の主要評価変数とした．患者は，各鼻及び非鼻症状の程度を Food and Drug Administration ガイダンス案[52]に準じてそれぞれ 4 段階（0～3 点）で評価した（第 2.7.3.2.1.1.2 項）．

2.5.4.2.3　人口統計学的特性及びその他の特性

国内臨床試験の主な人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.5.4.2.3-1 に要約した．

疾患の特性として季節性アレルギー性鼻炎患者では，TNSS のベースライン値が高かったものの，その他の項目では試験間及び投与群間で大きな差異はなく，いずれの試験及び投与群も中等症以上の鼻症状を有する患者が組入れられ（第 2.7.3.2.3.2 項），市販後に本剤の使用が予想される患者集団（第 2.5.4.2.1 項）と整合することが確認された．

表 2.5.4.2.3-1　主な人口統計学的特性及びその他の特性

		臨床第 II 相試験	臨床第 III 相試験			臨床第 III 相長期投与試験	
			プラセボ	ビラスチン 20 mg	フェキソフェナジン塩酸塩		
対象疾患		季節性	通年性			通年性	季節性
項目	カテゴリー及び要約統計量	n(%) (N=126)	n(%) (N=251)	n(%) (N=249)	n(%) (N=247)	n(%) (N=64)	n(%) (N=58)
性別	女	82(65 1)	139(55 4)	133(53 4)	131(53 0)	40(62 5)	36(62 1)
	男	44(34 9)	112(44 6)	116(46 6)	116(47 0)	24(37 5)	22(37 9)
年齢（歳）	Mean(SD)	40 7(10 6)	34 4(10 1)	35 9(10 9)	36 1(10 4)	41 5(10 2)	38 5(9 7)
	Median	42 5	33 0	36 0	36 0	43 0	39 0
	Min - Max	20 - 59	19 - 64	18 - 62	20 - 65	21 - 63	20 - 63
体重（kg）	Mean(SD)	57 76(11 78)	59 31(11 42)	58 59(11 25)	59 50(11 18)	59 05(11 07)	60 66(10 39)
	Median	55 70	57 30	57 30	58 00	58 00	60 65
	Min - Max	40 3 - 100 2	40 0 - 100 7	40 0 - 113 5	35 6 - 108 6	38 3 - 94 5	45 6 - 87 0
対象となる疾患の罹病期間（月）	Mean(SD)	－	239 8(118 5)	260 1(132 7)	253 7(122 5)	303 1(116 9)	232 2(111 2)
	Median	－	226 0	238 0	238 0	296 0	217 5
	Min - Max	－	27 - 537	24 - 621	29 - 634	56 - 571	23 - 530
評価項目のベースライン TNSS	Mean(SD)	－	7 33(1 49)	7 48(1 54)	7 38(1 43)	7 76(1 70)	10 06(1 35)
	Median	－	7 00	7 25	7 00	7 63	9 88
	Min - Max	－	5 0 - 12 5	4 8 - 12 5	4 8 - 11 5	5 3 - 13 0	7 5 - 13 8

解析対象集団：PPS（臨床第 II 相試験），FAS（臨床第 III 相試験），長期有効性評価例（臨床第 III 相長期投与試験）
N：症例数
n(%)：例数、割合
#：項目が計量値の場合は分散分析、名義尺度の場合は Fisher 検定
第 5.3.5.1.1 項 10055020 CSR 表 11.2.1-1，第 5.3.5.1.2 項 10055030 CSR 表 11.2.1-1，第 5 3 5 2 1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.2.1-1 改変

2.5.4.2.4　有効性の結果

2.5.4.2.4.1　臨床第II相試験（10055020 試験）の結果

(1) 主要評価項目

本剤 20 mg，本剤 10 mg 及びフェキソフェナジン塩酸塩は，プラセボと比較して，いずれも治験薬投与後 0～3 時間（Day 1）の TNSS の合計を有意に改善した．また，本剤 20 mg のプラセボに対する優越性が確認されたことから，フェキソフェナジン塩酸塩に対する本剤の投与量別の有

効性の違いについて探索的に検討した結果，フェキソフェナジン塩酸塩と比較して，本剤 20 mg は有意に改善したものの，本剤 10 mg では差を認めなかった（表 2.5.4.2.4.1-1）．また，主要評価項目における用量反応性を探索的に検討した結果，明確な用量反応性を認めなかった（第 2.7.3.2.2.1 項）.

表 2.5.4.2.4.1-1　治験薬投与後 0～3 時間（Day 1）の TNSS の合計（PPS）（10055020 試験）

要約統計量	プラセボ群 (N=126)	ビラスチン 10 mg 群 (N=126)	ビラスチン 20 mg 群 (N=126)	フェキソフェナジン塩酸塩群 (N=126)
n	126	126	126	126
Mean(SD)	85.0(31.1)	69.7(26.7)	67.7(28.4)	73.3(26.0)
推定値 #	84.7	70.2	68.5	72.7
差の推定値(95%CI)#	-	14.5(10.7 - 18.4)	16.2(12.3 - 20.1)	12.0(8.1 - 15.8)
P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001
差の推定値(95%CI)##	-	2.6(-1.3 - 6.4)	4.2(0.4 - 8.1)	-
P Value ##	-	0.194	0.032	-
差の推定値(95%CI)###	-	-	1.7(-2.2 - 5.5)	-
P Value ###	-	-	0.395	-

N：症例数，n：評価例数
線形混合効果モデル（固定効果：投与群，Period，割付順列，投与前値，変量効果：被験者）
#：プラセボ群に対する対比較
##：フェキソフェナジン塩酸塩群に対する対比較
###：ビラスチン 10 mg 群に対する対比較
第 5.3.5.1.1 項 10055020 試験 CSR 表 11.4.1.1.1-1 及び表 11.4.1.2.1-1 改変

(2) 副次評価項目

1) 治験薬投与後 22～26 時間（Day 2）の TNSS の合計

本剤 20 mg, 本剤 10 mg 及びフェキソフェナジン塩酸塩は, プラセボと比較して, いずれも Day 2 の TNSS の合計を有意に改善した．なお，フェキソフェナジン塩酸塩と比較して，本剤 20 及び 10 mg はいずれも差を認めず，同程度の効果持続性を示した（表 2.5.4.2.4.1-2）（第 2.7.3.2.2.1 項）.

表 2.5.4.2.4.1-2　治験薬投与後 22～26 時間（Day 2）の TNSS の合計（PPS）（10055020 試験）

要約統計量	プラセボ群 (N=126)	ビラスチン 10 mg 群 (N=126)	ビラスチン 20 mg 群 (N=126)	フェキソフェナジン塩酸塩群 (N=126)
n	126	126	126	126
Mean(SD)	109.5(41.6)	82.8(34.0)	84.4(33.0)	84.6(36.3)
推定値 #	109.5	83.1	85.0	84.2
差の推定値(95%CI)#	-	26.4(20.4 - 32.4)	24.5(18.5 - 30.5)	25.3(19.4 - 31.3)
P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001
差の推定値(95%CI)##	-	1.1(-4.9 - 7.0)	-0.8(-6.8 - 5.2)	-
P Value ##	-	0.730	0.789	-
差の推定値(95%CI)###	-	-	-1.9(-7.9 - 4.1)	-
P Value ###	-	-	0.540	-

N：症例数，n：評価例数
線形混合効果モデル（固定効果：投与群，Period，割付順列，投与前値，変量効果：被験者）
#：プラセボ群に対する対比較
##：フェキソフェナジン塩酸塩群に対する対比較
###：ビラスチン 10 mg 群に対する対比較
第 5.3.5.1.1 項 10055020 CSR 表 11.4.1.2.1-1 及び表 11.4.1.2.3-1 改変

2) 効果発現時間

TNSS を指標にした効果発現時間は，本剤 20 mg では 45 分，本剤 10 mg では 60 分，フェキソフェナジン塩酸塩では 60 分であり，本剤 20 mg は，本剤 10 mg 及び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かった．各症状（鼻汁，くしゃみ，鼻閉，鼻のかゆみ）スコアを指標にした効果発現時間は，本剤 20 mg では，それぞれ 60 分，45 分，60 分及び 60 分であった．フェキソフェナジン塩酸塩では，それぞれ 75 分，60 分，180 分及び 75 分であり，本剤 20 mg はフェキソフェナジン塩酸塩と比較して，いずれの症状でも効果発現時間は早かった（表 2.5.4.2.4.1-3）（第 2.7.3.2.2.1 項）.

表 2.5.4.2.4.1-3　各症状の効果発現時間（PPS）（10055020 試験）

投与群	効果発現時間（min）				
	TNSS	鼻汁スコア	くしゃみスコア	鼻閉スコア	鼻のかゆみスコア
ビラスチン 10 mg	60	60	60	105	60
ビラスチン 20 mg	45	60	45	60	60
フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg	60	75	60	180	75

第 5.3.5.1.1 項 10055020 CSR 表 11.4.1.2.5-1，表 11.4.1.2.9.1.1-1，表 11.4.1.2.9.2.1-1，表 11.4.1.2.9.3.1-1，表 11.4.1.2.9.4.1-1 抜粋

3) 総合眼症状スコア（TOSS），TSS，総合鼻 3 症状スコア（T3NSS）及び各症状スコア（鼻汁，くしゃみ，鼻閉，鼻のかゆみ，目のかゆみ，涙目）

本剤 20 mg，本剤 10 mg 及びフェキソフェナジン塩酸塩は，いずれもプラセボと比較して，Day 1 及び Day 2 の TOSS，TSS 及び T3NSS 及び各症状スコア（鼻汁，くしゃみ，鼻閉，鼻のかゆみ，目のかゆみ，涙目）を有意に改善した．なお，フェキソフェナジン塩酸塩と比較して，本剤 20 mg は Day 1 の T3NSS の合計及びくしゃみスコアの合計を有意に改善し，本剤 10 mg では Day 2 の目のかゆみスコアのみ有意に改善した．その他の評価項目は，フェキソフェナジン塩酸塩と比較して，本剤 20 及び 10 mg はいずれも差を認めなかった（第 2.7.3.2.2.1 項）.

2.5.4.2.4.2　臨床第III相試験（10055030 試験）の結果

(1) 主要評価項目

TNSS の期間平均変化量(ベースラインに対する Day 10～13 の計 4 日間の平均スコアの変化量)において，本剤 20 mg のプラセボに対する調整平均値の差の推定値は-0.35［95%CI : -0.65～-0.05］であり，事前に規定した有意水準（両側）5%を群間比較の検定の p 値が下回ったことから，本剤 20 mg のプラセボに対する優越性が検証された（表 2.5.4.2.4.2-1）（第 2.7.3.2.2.2 項）.

表 2.5.4.2.4.2-1　TNSS の期間平均変化量（FAS）（10055030 試験）

要約統計量	プラセボ群 (N=251)	ビラスチン 20 mg 群 (N=249)	フェキソフェナジン塩酸塩群 (N=247)
n	251	249	247
Mean(SD)	-0.60(1.72)	-1.00(1.83)	-0.96(1.87)
平均値の推定値（95%CI）[1)]#	-0.63(-0.84 - -0.42)	-0.98(-1.19 - -0.77)	-0.96(-1 17 - -0.75)
平均値の差の推定値（95%CI）[1)]#	-	-0.35(-0.65 - -0.05)	-0.34(-0.64 - -0.04)
P Value[1)]#	-	0.023	0.027
平均値の差の推定値（95%CI）[2)]#	-	0.00(-0.31 - 0.31)	-
P Value[2)]#	-	0.999	-

解析対象集団：FAS
N：症例数，n：評価例数
TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感
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 10～13 の計 4 日間の平均スコアの変化量
1) プラセボ群との比較，2) フェキソフェナジン塩酸塩群との比較
#：線形モデルの固定効果：投与群，TNSS の期間平均のベースライン及び施設
第 5.3.5.1.2 項 10055030 CSR 表 11.4.1.1.3-1 改変

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，フェキソフェナジン塩酸塩に対する本剤 20 mg の調整平均値の差の推定値は 0.00（95%CI：-0.31～0.31）であり，有意な差を認めなかった．なお，プラセボに対するフェキソフェナジン塩酸塩の調整平均値の差の推定値は-0.34（95%CI：-0.64～-0.04）であった（表 2.5.4.2.4.2-1）（第 2.7.3.2.2.2 項）．

(2) 副次評価項目

1) 各投与期間における TNSS の期間平均変化量及び経日推移

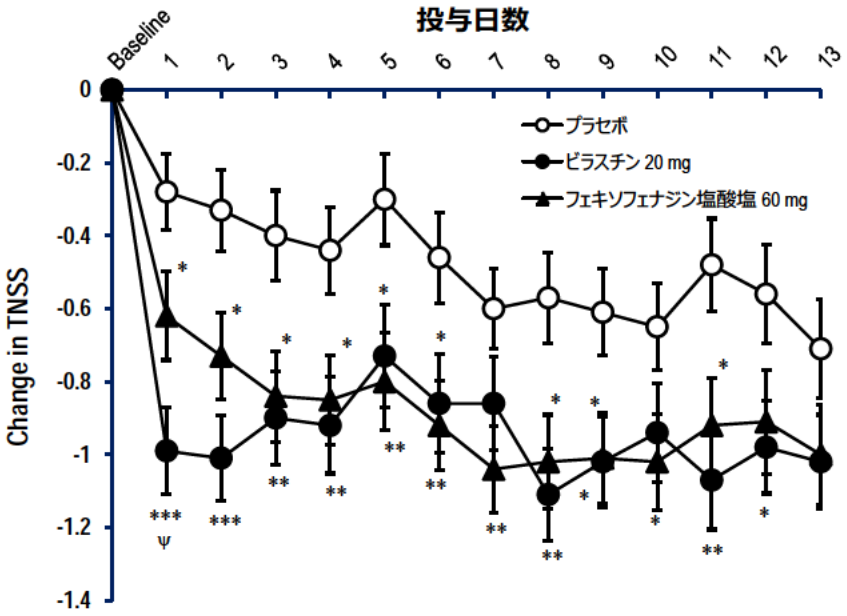
本剤 20 mg 及びフェキソフェナジン塩酸塩は，いずれの期間もプラセボと比較して TNSS の期間平均変化量を有意に改善した．なお，いずれの期間も本剤 20 mg は，フェキソフェナジン塩酸塩と比較して有意な差を認めなかった（表 2.5.4.2.4.2-2）．

また，TNSS の変化量の経日推移（Day 1～13）を図 2.5.4.2.4.2-1 に示した．本剤 20 mg は Day 1 で-0.99±1.87（平均値±SD，以下同様）を示し，プラセボの-0.28±1.67 と比較して有意に改善し，ベースラインからの変化量は投与期間を通してほぼ一定であった．フェキソフェナジン塩酸塩も Day 1 で-0.62±1.90 であり，プラセボと比較して有意に改善したものの，本剤 20 mg はフェキソフェナジン塩酸塩と比較して，Day 1 のベースラインからの変化量を有意に改善した（第 2.7.3.2.2.2 項）．

表 2.5.4.2.4.2-2　各投与期間における TNSS の期間平均変化量（FAS）（10055030 試験）

投与群	要約統計量	Day 1～3 (N=747)	1W (N=747)	2W (N=747)
プラセボ群	n	251	251	251
	Mean (SD)	-0 34(1 44)	-0 45(1 56)	-0 60(1 72)
	平均値の推定値（95%CI）#	-0 36(-0 55 - -0 18)	-0 48(-0 68 - -0 28)	-0 63(-0 85 - -0 42)
ビラスチン 20 mg 群	n	249	249	249
	Mean (SD)	-0 97(1 69)	-0 84(1 82)	-1 00(1 83)
	平均値の推定値（95%CI）#	-0 94(-1 12 - -0 75)	-0 81(-1 01 - -0 62)	-0 98(-1 19 - -0 76)
フェキソフェナジン塩酸塩群	n	247	247	247
	Mean (SD)	-0 73(1 63)	-0 90(1 66)	-0 96(1 87)
	平均値の推定値（95%CI）#	-0 74 (-0 92 - -0 55)	-0 91(-1 11 - -0 72)	-0 98(-1 19 - -0 76)
プラセボ群　vs ビラスチン 20 mg 群	平均値の差の推定値（95%CI）#	-0 57(-0 84 - -0 31)	-0 33(-0 61 - -0 06)	-0 34(-0 64 - -0 04)
	P Value #	<0 001	0 018	0 028
プラセボ群　vs フェキソフェナジン塩酸塩群	平均値の差の推定値（95%CI）#	-0 37(-0 64 - -0 11)	-0 44(-0 71 - -0 16)	-0 34(-0 64 - -0 04)
	P Value #	0 006	0 002	0 027
ビラスチン 20 mg 群　vs フェキソフェナジン塩酸塩群	平均値の差の推定値（95%CI）#	0 20(-0 06 - 0 47)	-0 10(-0 38 - 0 18)	0 00(-0 30 - 0 30)
	P Value #	0 135	0 478	0 995

解析対象集団：FAS
N：症例数，n：評価例数
TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感
期間平均変化量：Day 1～Day 3 の計 3 日間の平均スコア，　1W（Day 4～Day 7）の計 4 日間の平均スコア又は 2W（Day 10～Day 13）の計 4 日間の平均スコアのベースライン（Day -3～Day 0 の計 4 日間の平均スコア）に対する変化量
#：線形モデルの固定効果：投与群，TNSS の期間平均のベースライン及び施設
第 5.3.5.1.2 項 10055030 CSR 表 11.4.1.2.1.1-1 改変



解析対象集団：FAS，結果は平均値±標準誤差で示した
TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感
*: p<0.05, **: p<0.01, ***: p<0.001 プラセボとの比較（Student の t 検定）
ψ: p<0.05 フェキソフェナジン塩酸塩との比較（Student の t 検定）
第 5.3.5.1.2 項 10055030 CSR 表 11.4.1.2.1.1-2 からグラフ化

図 2.5.4.2.4.2-1　TNSS の変化量の経日推移（10055030 試験）

2) 効果発現時間

本剤 20 mg 及びフェキソフェナジン塩酸塩は，いずれもプラセボと比較して，Day 1 の治験薬投与後 1 時間の TNSS を有意に改善した．本剤 20 mg は，フェキソフェナジン塩酸塩と比較して有意な差を認めなかった（表 2.5.4.2.4.2-3）．各症状別では，Day 1 の治験薬投与後 1 時間で，本剤 20 mg はプラセボと比較して，くしゃみ発作及び鼻内そう痒感スコアを有意に改善した．一方，フェキソフェナジン塩酸塩はプラセボと比較して，鼻汁及び鼻閉スコアを有意に改善した．なお，いずれの症状においても本剤 20 mg とフェキソフェナジン塩酸塩と比較して有意な差を認めなかった（第 2.7.3.2.2.2 項）．

表 2.5.4.2.4.2-3　Day 1 の治験薬投与後 1 時間の TNSS（FAS）（10055030 試験）

要約統計量	プラセボ群 (N=250)	ビラスチン 20 mg 群 (N=248)	フェキソフェナジン塩酸塩群 (N=246)
n	250	248	246
Mean(SD)	-1.1(1.8)	-1.5(1.8)	-1.7(2.1)
平均値の推定値（95%CI）[1)] #	-1.2(-1.4 - -1.0)	-1.5(-1.7 - -1 3)	-1.6(-1.8 - -1.4)
平均値の差の推定値（95%CI）[1)] #	-	-0.3(-0.6 - 0.0)	-0.4(-0.7 - -0.1)
P Value[1)] #	-	0.032	0.004
平均値の差の推定値（95%CI）[2)] #	-	-0.1(-0.4 - 0.2)	-
P Value[2)] #	-	0.451	-

解析対象集団：FAS
N：症例数，n：評価例数
1) プラセボ群との比較，2) フェキソフェナジン塩酸塩群との比較
TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感
#：線形モデルの固定効果：投与群，治験薬投与前の TNSS 及び施設
第 5.3.5.1.2 項 10055030 CSR 表 11.4.1.2.4.1-1

3) TSS，T3NSS 及び TOSS の期間平均変化量

本剤 20 mg 及びフェキソフェナジン塩酸塩は，いずれの期間もプラセボと比較して，TSS 及び T3NSS を有意に改善した．一方，本剤 20 mg はプラセボと比較して，Day 1～3，Day 1～7 及び Day 4～7 では TOSS を有意に改善したものの，Day 10～13 では有意な改善はみられなかった．また，フェキソフェナジン塩酸塩は，本剤 20 mg と比較して，Day 4～7 及び Day 10～13 では TOSS を有意に改善した（第 2.7.3.2.2.2 項）．

4) 各症状スコア（鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感，眼のかゆみ，流涙），鼻汁回数及びくしゃみ回数の期間平均変化量

本剤 20 mg はプラセボと比較して，Day 10～13 では特にくしゃみ発作，眼のかゆみ及びくしゃみ回数を有意に改善した．フェキソフェナジン塩酸塩では，くしゃみ発作，眼のかゆみ，くしゃみ回数に加え，流涙を有意に改善した．なお，フェキソフェナジン塩酸塩は，本剤 20 mg と比較して，Day 10～13 では流涙を有意に改善した（第 2.7.3.2.2.2 項）．

5) QOL スコアの変化量

本剤 20 mg 及びフェキソフェナジン塩酸塩は，いずれの時期もプラセボと比較して，有意な差を認めなかった（第 2.7.3.2.2.2 項）．

2.5.4.2.4.3　臨床第III相長期投与試験（10055040 試験）の結果

有効性は評価時点ごとに集計し，更に評価時点にかかわらず，各患者の最後の評価を「最終評価時」として集計した．なお，12 週までの治療期の最終評価時を「治療期最終評価時」，52 週までの全期間の最終評価時を「全期間最終評価時」とした．

2.5.4.2.4.3.1　　通年性アレルギー性鼻炎

(1) 副次評価項目

1) 各投与期間における TNSS の期間平均変化量

本剤 20 mg は，Day 1～3 の早期からベースラインに比べて改善し，治療期終了時である 12 週時まで持続し，更にその改善は 52 週時まで持続した（表 2.5.4.2.4.3.1-1）（第 2.7.3.2.2.3.1 項）.

表 2.5.4.2.4.3.1-1　通年性アレルギー性鼻炎：TNSS の期間平均の推移（長期有効性評価例）（10055040 試験）

項目　TNSS

期間平均	要約統計量	観察期	治療期					継続治療期		
		ベースライン	Day1～3	2w	4w	8w	12w	治療期最終評価	16w	20w
	n	64	64	63	63	63	62	64	55	55
実測値	Mean(SD)	7.76(1.70)	6.28(2.01)	6.27(2.12)	6.22(2.02)	5.91(1.94)	5.92(1.83)	6.00(1 94)	5.21(1.86)	5.14(1.74)
期間平均変化量	Mean(SD)	-	-1.48(1.58)	-1.50(1.88)	-1.49(2.04)	-1.79(1.83)	-1.82(1.72)	-1.76(1.73)	-2.56(1.65)	-2.64(1.54)
	P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

期間平均	要約統計量	継続治療期								
		24w	28w	32w	36w	40w	44w	48w	52w	全期間最終評価
	n	54	53	52	53	53	53	52	52	64
実測値	Mean(SD)	6.01(1.88)	6.42(2.46)	5.93(2.07)	5.25(2.43)	4.87(2.13)	4.48(2.08)	4.64(2 20)	4.96(2.32)	5.45(2.48)
期間平均変化量	Mean(SD)	-1.81(2 12)	-1.42(2.37)	-1.94(1.91)	-2.59(2 10)	-2.97(1.93)	-3.36(2.00)	-3.23(1 92)	-2.91(2.05)	-2.31(2.29)
	P Value #	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例

n：評価例数

TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感

期間平均変化量：Day 1～Day 3 の計 3 日間の平均スコア，又は各規定来院前 7 日間の平均スコアのベースライン（Day -3～Day 0 の計 4 日間の平均スコア）に対する変化量

#：ベースラインとの対比較(Paired t test)

第 5.3.5.2.1（治療期）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.1.1-2 及び第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.1.1-1，表 11.4.1.1.1.1-2 改変

2) 各投与期間における TOSS，TSS 及び T3NSS の期間平均変化量

本剤 20 mg は，TSS 及び T3NSS は，Day 1～3 の早期からベースラインに比べて改善し，治療期終了時である 12 週時まで持続し，更にその改善は 52 週時まで持続した．TOSS では，Day 1～3 の早期から治療期終了時である 12 週時まで改善した．更にその改善は 20 週時まで持続した後，24 及び 28 週時を除き，32 週時から 52 週時まで持続した（第 2.7.3.2.2.3.1 項）．

3) 各投与期間における各症状スコア（鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感，眼のかゆみ，流涙），鼻汁回数及びくしゃみ回数の期間平均変化量

本剤 20 mg は，2 週時からベースラインに比べて各症状スコア，鼻汁回数及びくしゃみ回数のいずれも有意に改善し，治療期終了時である 12 週まで持続した．更に，眼のかゆみの 28 週時，流涙の 24，28 及び 32 週時，鼻汁回数の 28 週時を除きその改善は 52 週時まで持続した（第 2.7.6.36.7.1.2 項）．

4) 各投与期間における QOL スコアの変化量

本剤 20 mg は，2 週時からベースラインに比べて QOL スコア（JRQLQ No1 パート I : 6 症状の合計スコア）を有意に改善し，52 週時まで持続した（第 2.7.6.36.7.1.3 項）．

2.5.4.2.4.3.2　季節性アレルギー性鼻炎

2015 年のスギ・ヒノキ花粉飛散状況[56]と本試験の患者来院時期の関係から，季節性アレルギー性鼻炎の有効性は，4 週の評価時期までを用いることとした（第 2.7.3.2.2.3.2 項）．

(1) 副次評価項目

1) 各投与期間における TNSS の期間平均変化量

本剤 20 mg は，Day 1～3 の早期からベースラインに比べて TNSS を有意に改善し，4 週の評価時期においても効果の減弱を認めなかった（表 2.5.4.2.4.3.2-1）（第 2.7.3.2.2.3.2 項）．

表 2.5.4.2.4.3.2-1　季節性アレルギー性鼻炎：TNSS の期間平均の推移（長期有効性評価例）（10055040 試験）

期間平均		観察期	治療期					
	要約統計量	ベースライン	Day1～3	2w	4w	8w	12w	治療期最終評価
実測値	n	58	58	58	58	57	1	58
	Mean(SD)	10.06(1.35)	7.83(2 26)	7.90(1.69)	7.15(2.38)	4.30(2.01)	7.14(-)	3.46(2.34)
期間平均変化量	Mean(SD)	-	-2.22(2.29)	-2.15(2.11)	-2.91(2.38)	-5.79(2 36)	-3.61(-)	-6.60(2.74)
	P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	-	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例

n：評価例数

TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感

期間平均変化量：Day 1～Day 3 の計 3 日間の平均スコア，又は各規定来院前 7 日間の平均スコアのベースライン（Day -3～Day 0 の計 4 日間の平均スコア）に対する変化量

#：ベースラインとの対比較(Paired t test)

第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.2.1.1-1 及び表 11.4.1.2.1.1-2 改変

2) 各投与期間における TOSS，TSS 及び T3NSS の期間平均変化量

本剤 20 mg は，Day 1～3 の早期からベースラインに比べて TOSS，TSS 及び T3NSS を有意に改善し，4 週の評価時期においても効果の減弱を認めなかった（第 2.7.3.2.2.3.2 項）．

3) 各投与期間における各症状スコア（鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感，眼のかゆみ，流涙），鼻汁回数及びくしゃみ回数の期間平均変化量

本剤 20 mg は，ベースラインに比べていずれの期間も各症状スコア，鼻汁回数及びくしゃみ回数のいずれも有意に改善し，4 週の評価時期においても効果の減弱を認めなかった（第 2.7.6.36.7.2.2 項）.

4) 各投与期間における QOL スコアの変化量

本剤 20 mg は，4 週時にベースラインに比べて QOL スコア（JRQLQ No1 パート I : 6 症状の合計スコア）を有意に改善した（第 2.7.6.36.7.2.3 項）.

2.5.4.2.5 部分集団の検討

臨床第 III 相試験では，主要評価項目である 2W（2 週時）の TNSS の期間平均変化量について，性別，本登録前 3 日間の TNSS の合計（16 点以上 23 点以下，24 点以上），地域，治験実施施設，ベースラインのアレルギー性鼻炎症状の重症度分類を層別因子として解析した.

性別では，本剤 20 mg はプラセボと比較して，女性では TNSS の期間平均変化量を有意に改善したが，男性では有意な差を認めなかった．割付因子である本登録前 3 日間の TNSS の合計（16 点以上 23 点以下，24 点以上）では，本剤 20 mg はプラセボと比較して，16 点以上 23 点以下の群で TNSS の期間平均変化量を有意に改善したが，24 点以上の群では有意な差を認めなかった．地域別（東京，大阪）では，本剤 20 mg はプラセボと比較して，大阪では TNSS の期間平均変化量を有意に改善したが，東京では有意な差を認めなかった．治験実施施設間では異なる傾向を認めなかった．アレルギー性鼻炎症状の重症度分類（重症以上，中等症以下）では，本剤 20 mg はプラセボと比較して，中等症以下の群で TNSS の期間平均変化量を有意に改善したが，重症以上の群では有意な差を認めなかった．なお，フェキソフェナジン塩酸塩はいずれの部分集団においても，本剤と同様の傾向を示した.

部分集団の中には TNSS の期間平均変化量に違いが認められたものの，ベースラインからの変化量が大きかったこと（プラセボ効果）や患者数が少なく，ばらつきが大きかったことなどがその違いに影響を及ぼしていた可能性があり，また，同じ傾向を示したフェキソフェナジン塩酸塩において，部分集団による薬効差があるとする報告もないことより，性別，割付因子（本登録前 3 日間の TNSS の合計），地域，治験実施施設及びベースラインのアレルギー性鼻炎症状の重症度分類が本剤の有効性に与える影響は少ないと考えられた.

臨床第 III 相長期投与試験では，TNSS の期間平均変化量について，性別，本登録前 3 日間の TNSS の合計（16 点以上 23 点以下，24 点以上）（通年性アレルギー性鼻炎患者のみ），ベースラインのアレルギー性鼻炎症状の重症度分類及び季節性アレルギー性鼻炎（医師記載名 : 花粉症）の合併の有無別（通年性アレルギー性鼻炎患者のみ）を層別因子として解析した.

いずれの部分集団も，各評価時［通年性アレルギー性鼻炎の本登録前 3 日間の TNSS の合計別（16 点以上 23 点以下）の集団の 28 週時を除く］の TNSS の期間平均変化量はベースラインに比べて改善したことから，性別，割付因子（本登録前 3 日間の TNSS の合計），ベースラインのアレルギー性鼻炎症状の重症度分類，季節性アレルギー性鼻炎（医師記載名 : 花粉症）の合併の有無が本剤の有効性に与える影響は少ないと考えた（第 2.7.3.2.3.4 項，第 2.7.6.36.7.3 項）.

2.5.4.2.6 海外臨床試験（参考資料）

アレルギー性鼻炎における有効性データを補足的に説明するために利用した臨床第 III 相試験の臨床的有効性の要約を表 2.5.4.2.6-1 に示す.

いずれの試験でも，本剤 20 mg はプラセボと比較して，主要評価項目である TSS の曲線下面積を有意に改善した．また，陽性対照薬であるデスロラタジン 5 mg（国内未承認）及びセチリジン塩酸塩 10 mg と同程度の有効性を示した．また，BILA1704/RAE 試験では，患者が朝と夕行うその時点の症状の評価（instantaneous 評価）も実施し，本剤 20 mg はプラセボと比較して，14 日間の instantaneous TSS の曲線下面積を有意に改善しており（第 2.7.3.2.2.4 項），instantaneous TSS からも本剤 20 mg の有効性は 24 時間持続することが示された．

表 2.5.4.2.6-1　海外臨床試験の臨床的有効性の要約

試験番号	治療群	登録時/完了時の患者数	TNSS［mean（SD）］			主たるエンドポイント	
			ベースライン	ベースラインからの変化量 1)		TSS の曲線下面積［mean（SD）］	プラセボとの比較 2)
				1 週	2 週		
5.3.5.1.8 BILA1003/RAE	ビラスチン 20 mg デスロラタジン 5 mg プラセボ 経口，1 日 1 回	233/223 243/234 245/223	7 5（2.1） 7.7（2.1） 7.4（2.2）	-3.1（2.9） -3.6（2.9） -2.3（3.1）	-3.6（3.0） -4.1（3.1） -3.1（3.3）	98.4（58.1） 100.5（54.6） 118.4（62.7）	p<0.001
5.3.5.1.9 BILA1704/RAE	ビラスチン 20 mg セチリジン 10 mg プラセボ 経口，1 日 1 回	227/216 228/225 228/207	8 2（1.7） 8 2（1.7） 8 1（1.8）	-4.0（2.7） -4.3（3.1） -2.6（2.8）	-4.7（2.7） -5.0（3.0） -3.4（3.2）	76.49（47.85） 72.31（46.56） 100.66（51.71）	p<0.001

1）　ベースライン（Day 0）に対する 1 週（7 日目），2 週（14 日目）のスコアの変化量
2）　ANOVA
第 5.3.5.1.8 項 BILA1003/RAE CSR table 8，table 11，第 5.3.5.1.9 項 BILA1704/RAE CSR table 6，table 16 抜粋及び改変

2.5.4.3　慢性蕁麻疹，皮膚疾患に伴うそう痒

慢性蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒の有効性評価に用いた国内臨床試験の概要を表 2.5.4.3-1 に示した．

有効性評価は，本剤の慢性蕁麻疹患者に対する臨床第 II/III 相試験（10055050 試験，第 5.3.5.1.11 項）及び慢性蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒患者に対する臨床第 III 相長期投与試験［10055060 試験，第 5.3.5.2.3（治療期）項，第 5.3.5.2.3（全期間）項］の 2 試験から得られた成績に基づいて評価した．また，海外臨床試験として，慢性蕁麻疹における有効性データを補足的に説明するために参考資料として利用した臨床第 III 相試験（BILA2006/UCI 試験，第 5.3.5.1.13 項）の概要を表 2.5.4.3-2 に示した．

表 2.5.4.3-1　慢性蕁麻疹，皮膚疾患に伴うそう痒の有効性評価に用いた国内臨床試験の概要

臨床試験略名 （試験番号）	対象	試験デザイン	評価項目	投与量（/日） 投与期間	登録例数 *ランダム化例数	試験期間 実施国 施設数	添付資料番号 （資料区分）
第 II/III 相 プラセボ対照二重盲検比較試験 (10055050)	慢性蕁麻疹患者	多施設共同 二重盲検 プラセボ対照 ランダム化 並行群間比較	＜主要評価項目＞ ・ ベースラインに対する Day 8～14 の TSS の期間平均変化量 ＜副次評価項目＞ ・ TSS，発斑スコア，かゆみスコアの期間平均変化量　等	ビラスチン 10 mg ビラスチン 20 mg プラセボ 錠剤，1 日 1 回 14 日間経口投与（最長 17 日間）	100 名 101 名 103 名 計 304 名*	2014 年 7 月～ 2014 年 11 月 日本 44 施設	5.3.5.1.11 (評価)
第 III 相 長期投与試験 (10055060)	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	多施設共同 非盲検 単群	＜主要評価項目＞ ・ 有害事象（副作用） ＜副次評価項目＞ ・ TSS，発斑スコア，かゆみスコアの期間平均変化量　等	ビラスチン 20 mg 錠剤，1 日 1 回 12 週経口投与（治療期）	197 名（慢性蕁麻疹：56 名，湿疹・皮膚炎：85 名，痒疹：24 名，皮膚そう痒症：32 名）	2014 年 5 月～ 2015 年 8 月 日本 15 施設 （継続治療期：15 施設）	5.3.5.2.3 （治療期） 5.3.5.2.3 （全期間） (評価)
				ビラスチン 20 mg 錠剤，1 日 1 回最長 40 週経口投与（継続治療期）	-		

解析対象集団：FAS（10055050），長期有効性評価例（10055060）
第 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 10.1-1，第 5.3.5.2.3（全期間）項 10055060 CSR 表 10.1-1 改変

表 2.5.4.3-2　慢性蕁麻疹の有効性評価に用いた海外臨床試験の概要

臨床試験略名 （試験番号）	対象	試験デザイン	評価項目	投与量（/日） 投与期間	登録例数 *ランダム化例数	試験期間 実施国 施設数	添付資料番号 （資料区分）
第 III 相 プラセボ対照二重盲検比較試験 (BILA2006/UCI)	慢性蕁麻疹患者	多施設共同 二重盲検 プラセボ及び実薬対照 ランダム化 並行群間比較	＜主要評価項目＞ ・ 28 日間の午前/午後（両者の平均）の reflective な患者評価のかゆみの強度程度，膨疹の数，膨疹の最大の大きさの各症状スコアの合計（TSS_3）のベースラインからの変化量 ＜副次評価項目＞ ・ 0 日目に対する 28 日目及び 14 日目の患者の instantaneous な評価による TSS_3 の変化量及び変化率　等	ビラスチン 20 mg レボセチリジン 5 mg プラセボ 錠剤，1 日 1 回 28 日間経口投与	174 名 167 名 184 名 計 525 名*	2006 年 10 月 ～2007 年 8 月 海外 46 施設	5.3.5.1.13 (参考)

解析対象集団：ITT（BILA2006/UCI）
第 5.3.5.1.13 項 BILA2006/UCI CSR table 3 改変

2.5.4.3.1 対象患者の選択

国内で実施した臨床第 II/III 相試験では慢性蕁麻疹患者を，臨床第 III 相長期投与試験では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．対象は 18～74 歳，過去 4 週間以上原因不明の発疹を繰り返す蕁麻疹症状を有する患者又は皮膚疾患に伴うそう痒のうち，いずれかの疾患と診断された患者とした．慢性蕁麻疹は，蕁麻疹診療ガイドライン[6]に定義されている慢性蕁麻疹の診断基準に合致しており，また，皮膚疾患に伴うそう痒は，皮膚科専門医により適切に診断されていることから，当該試験の対象患者は，市販後に本剤の使用が予想される患者集団と大きな相違はないと考える．また，選択基準として，本登録前 3 日間のかゆみスコアの合計が 8 点以上（最大 24 点）（各疾患共通），発斑の総合スコアの合計が 5 点以上（最大 9 点）（慢性蕁麻疹のみ）であるなどと設定することで，中等症以上の症状を有する患者を選択した．

治験薬の有効性評価に影響を及ぼす懸念がある，合併症又は既往歴を有する患者や併用薬・併用療法を使用している患者は除外した．また，主要な有効性評価項目は日記を用いて評価することとしたため，適切な評価を行うことが難しい患者が他の年齢層に比べて多い可能性があると考え，75 歳以上の後期高齢患者を除外した．なお，臨床第 II/III 相試験及び臨床第 III 相長期投与試験の選択・除外基準は同様の基準を設定した．

また，海外臨床第 III 相試験においても，国内臨床試験とほぼ同様に，過去 6 週間以上慢性蕁麻疹症状を有する患者であること，中等症以上の蕁麻疹症状を有することを組入れ基準に設定した．

2.5.4.3.2 試験デザインと評価項目

臨床第 II/III 相試験及び臨床第 III 相長期投与試験の有効性の評価方法は，試験間で統一した．また，患者が過去（かゆみ：日中の症状は就寝前，夜間の症状は次の日の朝，発斑：前日）を振り返って症状を評価することとした．

2.5.4.3.2.1 臨床第II/III相試験（10055050 試験）

(1) 試験デザイン

慢性蕁麻疹患者を対象に，本剤の用量反応性（10 mg，20 mg）を検討し，本剤 20 mg を 1 日 1 回投与したときのプラセボに対する優越性を検証することを主目的に，ランダム化二重盲検並行群間比較試験として実施した（第 2.7.3.3.1.2.1 項）．

主要評価項目は，機構からの意見等を参考に，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 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 TSS スコアの変化量］とした．副次評価項目は TSS，発斑スコア，かゆみスコアの期間平均変化量等を設定した．

治験薬は，朝食の 1 時間以上前又は 2 時間以上後，午前中に 1 日 1 回経口投与した．

治験期間は，一定以上の症状を有する被験者を選択することで母集団を統一する目的で，最長 15 日間の観察期（仮登録日から本登録日：5～15 日間）を設定した．また，蕁麻疹診療ガイドラインより，抗ヒスタミン薬の効果は 1～2 週間継続して内服した後に判断する[6]とされており，14 日間の治療期（二重盲検：本登録日の翌日より 14～17 日間）及び治験薬最終投与後 4～7 日以内に実施する後観察期を設定した．

(2) 有効性評価方法

患者は，1 日 1 回，類薬の臨床試験 [38,57] で用いられた評価基準を参考に発斑スコア（紅斑，膨疹，総合）を 4 段階（0～3 点）で，1 日 2 回（日中及び夜間），国内のアトピー性皮膚炎診療ガイドライン [7] に準じてかゆみスコア（日中及び夜間）を 5 段階（0～4 点）で評価するとともに，皮膚科用 QOL 質問票 [58] を用いて QOL スコアを患者自身が評価した．また，治験担当医師が全般改善度を 5 段階（1：著明改善～5：悪化）で評価した．

有効性解析対象集団には，本登録例で治験薬が 1 回でも投与された患者のうち，選択基準を満たし，除外基準に抵触しない患者で，主要評価項目である TSS の Day 8 から Day 14 の計 7 日間のデータが 4 日間以上存在する患者の集団を FAS として用いた．

主解析として，FAS を対象に，線形モデル（調整因子：TSS のベースライン）を用いた．検定の有意水準は両側 5%，両側 p 値が 5%以下であったとき，本剤 20 mg のプラセボに対する優越性が検証されたと判断することとした．

2.5.4.3.2.2　　臨床第III相長期試験（10055060 試験）

(1) 試験デザイン

慢性蕁麻疹患者及び皮膚疾患に伴うそう痒患者を対象に，本剤 20 mg を長期投与したときの安全性を検討することを主目的に，長期投与したときの有効性を検討することを副次目的に，非盲検試験として実施した（第 2.7.3.3.1.2.2 項）．

主要評価項目は，有害事象及び副作用の発現割合とし，有効性の副次評価項目は，各評価項目のベースラインに対する各規定来院前 7 日間の平均 TSS や平均かゆみスコアの変化量（期間平均変化量）等を設定した．

治験薬は，朝食の 1 時間以上前又は 2 時間以上後，午前中に 1 日 1 回経口投与した．

治験期間は，適格性が確認された患者を仮登録した後，一定以上の症状を有する被験者を選択することで母集団を統一する目的で最長 15 日間の観察期を設定した．また，機構の助言及び直近に行われた類薬の臨床試験（ベシル酸ベポタスチン）を参考に，12 週間の治療期（本登録日の翌日より 12 週間）及び継続治療期移行基準に合致した場合, 最長 40 週間の継続治療期を設定した．

なお，アトピー性皮膚炎の治療では，副腎皮質ステロイド外用剤を皮疹の状態が軽症以上の患者に使用することを推奨しており [7], 接触性皮膚炎の治療でも副腎皮質ステロイド外用剤の使用を強く推奨している（推奨度：A）[10]．痒疹の治療でも副腎皮質ステロイド外用剤は第一選択薬として推奨している [8]．以上のことから，本試験の皮膚疾患に伴うそう痒患者の湿疹・皮膚炎群及び痒疹群では，副腎皮質ステロイド外用剤の併用が必要なケースが多く想定されるため，副腎皮質ステロイド外用剤の使用を許容した．ただし，機構からの助言を参考に，有効性及び安全性の評価への影響を考え，外部の医学専門家及び調整委員から助言を受け，同意取得前 1 週間以上使用している副腎皮質ステロイド外用剤は，用法・用量の変更がないことを条件に治験期間中の継続投与を可能とした．更に，本治験薬の有効性の評価を適切に行うためには，併用するステロイドのランクはストロング以下とすることを外部の医学専門家及び調整委員から助言を受け設定した．

(2) 有効性評価方法

有効性評価方法は，臨床第 II/III 相試験と同様に設定し，本試験のみ，皮疹の状態（湿疹・皮膚炎群及び痒疹群のみ）についても評価した．

有効性解析対象集団には，安全性解析対象集団（本登録例のうち，治験薬が 1 回でも投与された患者の集団）のうち，選択基準を満たし，除外基準に抵触しない患者で，慢性蕁麻疹では治療

期に 1 日分（日中及び夜間）の TSS，皮膚疾患に伴うそう痒では 1 日分（日中及び夜間）のかゆみスコアが存在する患者の集団である長期有効性評価例を用いた．

なお，主要評価項目が安全性であるため，副次解析として主な副次評価項目に対して，長期有効性評価例を対象に，各期間平均について Paired t 検定を実施した．

2.5.4.3.2.3 海外臨床試験（参考資料）

海外臨床試験のうち，慢性蕁麻疹における有効性データを補足的に説明するために利用した臨床第 III 相試験（第 5.3.5.1.13 項）の有効性の評価方法について以下に示した．

18～70 歳の慢性蕁麻疹患者を対象に，本剤 20 mg を 1 日 1 回 28 日間経口投与したときの有効性及び安全性について，プラセボを対照にランダム化二重盲検並行群間比較試験として実施した．陽性対照薬としてレボセチリジン塩酸塩 5 mg を設定した．

主要評価項目は，28 日間の午前/午後（両者の平均）の reflective な患者評価（過去 12 時間を振り返って症状を評価する）の平均かゆみの強度程度，膨疹の数，膨疹の最大の大きさの各症状スコアの合計（TSS_3）のベースラインからの変化量とした．

治験薬は，1 回 1 カプセル（各錠剤をカプセル充填），1 日 1 回，28 日間経口投与した．投与時間は毎朝空腹時（朝食前 1 時間又は朝食後 2 時間）とした．

治験期間は，7 日間（3～10 日間で調整可能）の観察期，28 日間の治療期を設定した．

有効性の主要評価変数を TSS_3 とした．患者は，それぞれの症状の程度を過去に類薬で実施された臨床試験の評価方法を参考に 4 段階（0～3 点）で評価した．

2.5.4.3.3 人口統計学的特性及びその他の特性

各試験の主な人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.5.4.3.3-1 に要約した．

性別の分布で差異が認められたものの，その他の項目では試験間，投与群間及び疾患群間で大きな差異はなく，いずれの試験及び投与群も中等症以上の蕁麻疹症状又は皮膚疾患に伴うそう痒症状を有する患者が組入れられ（第 2.7.3.3.3.2 項），市販後に本剤の使用が予想される患者集団（第 2.5.4.3.1 項）と整合することが確認された．

表 2.5.4.3.3-1　主な人口統計学的特性及びその他の特性

		臨床第 II/III 相試験			臨床第 III 相長期投与試験			
		プラセボ	ビラスチン 10 mg	ビラスチン 20 mg	ビラスチン 20 mg			
対象疾患		慢性蕁麻疹			慢性蕁麻疹	湿疹・皮膚炎	痒疹	皮膚そう痒症
項目	カテゴリー及び要約統計量	n(%) (N=95)	n(%) (N=99)	n(%) (N=100)	n(%) (N=55)	n(%) (N=85)	n(%) (N=24)	n(%) (N=31)
性別	女	69(72 6)	83(83 8)	65(65 0)	33(60 0)	36(42 4)	9(37 5)	18(58 1)
	男	26(27 4)	16(16 2)	35(35 0)	22(40 0)	49(57 6)	15(62 5)	13(41 9)
年齢（歳）	18 歳以上 65 歳未満	90(94 7)	92(92 9)	93(93 0)	52(94 5)	81(95 3)	20(83 3)	27(87 1)
	65 歳以上	5(5 3)	7(7 1)	7(7 0)	3(5 5)	4(4 7)	4(16 7)	4(12 9)
	Mean(SD)	39 7(13 3)	40 9(12 9)	42 0(13 3)	41 9(13 2)	34 8(14 2)	44 9(15 6)	46 4(15 2)
	Median	39 0	39 0	43 0	40 0	32 0	42 0	47 0
	Min - Max	19 - 73	21 - 71	18 - 73	19 - 71	18 - 69	26 - 72	19 - 74
体重（kg）	Mean(SD)	58 00(11 27)	57 99(11 69)	60 55(12 32)	62 74(15 69)	61 03(11 84)	62 37(11 30)	59 38(10 23)
	Median	54 60	55 60	58 65	59 80	60 00	59 50	58 50
	Min - Max	42 0 - 96 0	39 9 - 97 4	40 2 - 111 0	34 0 - 113 2	42 3 - 114 2	41 9 - 80 5	43 4 - 82 0
対象となる疾患の罹病期間（月）	Mean(SD)	51 4(68 3)	57 1(103 6)	58 9(80 2)	53 8(86 5)	140 1(154 5)	37 8(49 4)	45 5(83 4)
	Median	30 0	19 0	28 5	25 0	54 0	11 5	13 0
	Min - Max	1 - 379	1 - 775	1 - 474	1 - 581	0 - 738	0 - 173	0 - 414
TSS	Mean(SD)	4 49(0 95)	4 54(0 91)	4 54(0 89)	4 43(0 82)	-	-	-
	Median	4 50	4 50	4 50	4 38	-	-	-
	Min - Max	2 5 - 6 9	2 6 - 6 6	2 6 - 6 5	2 3 - 6 6	-	-	-
日中及び夜間の平均かゆみスコア	Mean(SD)	2 44(0 60)	2 47(0 62)	2 47(0 59)	2 43(0 55)	2 16(0 54)	1 99(0 50)	2 39(0 73)
	Median	2 50	2 50	2 50	2 50	2 13	2 00	2 38
	Min - Max	1 0 - 3 9	1 1 - 3 6	1 3 - 4 0	1 0 - 3 6	1 3 - 3 4	1 3 - 3 1	1 3 - 4 0

解析対象集団：FAS（臨床第 II/III 相試験），長期有効性評価例（臨床第 III 相長期投与試験）
N：症例数，n(%)：例数、割合
第 5.3 5.1 11 項 10055050 CSR 表 11 2.1-1，第 5 3 5.2 3（全期間）項 10055060 CSR 表 11.2 1-1 改変

2.5.4.3.4　有効性の結果

2.5.4.3.4.1　臨床第II/III相試験（10055050 試験）の結果

(1) 主要評価項目

TSS の期間平均変化量（ベースラインに対する Day 8～14 の計 7 日間の平均 TSS の変化量）において，本剤 20 mg のプラセボに対する調整平均値の差の推定値は-1.52（95%CI：-1.89～-1.15）であり，事前に規定した有意水準（両側）5%を群間比較の検定の p 値が下回ったことから，本剤 20 mg のプラセボに対する優越性が検証された（表 2.5.4.3.4.1-1）（第 2.7.3.3.2.1 項）.

表 2.5.4.3.4.1-1　TSS の期間平均変化量（FAS）（10055050 試験）

要約統計量	プラセボ群 (N=95)	ビラスチン 20 mg 群 (N=100)
n	95	100
Mean(SD)	-1.47(1.24)	-3.02(1.63)
平均値の推定値（95%CI）#	-1.49(-1.75 - -1.22)	-3.01(-3.27 - -2.75)
平均値の差の推定値（95%CI）#	-	-1.52(-1.89 - -1.15)
P Value #	-	<0.001

解析対象集団：FAS
N：症例数，n：評価例数
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
期間平均変化量：ベースライン（Day -3～Day 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
#：プラセボ群に対する比較（線形モデルの固定効果：投与群，TSS のベースライン）
第 5.3.5.1.11 項 10055050　CSR 表 11.4.1.1.1-1 抜粋及び改変

主解析で本剤 20 mg のプラセボに対する優越性が検証されたため，副次解析として本剤 10 mg とプラセボを比較検討した結果，本剤 10 mg のプラセボに対する調整平均値の差の推定値（本剤 10 mg－プラセボ）は-1.73（95%CI：-2.09～-1.37）で，有意な差を認めた．なお，本剤 20 mg と本剤 10 mg の調整平均値の差の推定値は 0.22（95%CI：-0.13～0.57）であり，両群間で有意な差を認めなかった．また，本剤の用量反応性を検討した結果，本剤の用量反応性は中用量飽和型（対比係数：2，-1，-1）に近かった（第 2.7.3.3.2.1 項）．

(2) 副次評価項目

1) 各投与期間における TSS の期間平均変化量及び経日推移

本剤 20 及び 10 mg は，いずれの期間もプラセボと比較して，TSS の期間平均変化量を有意に改善した．なお，本剤 20 mg は本剤 10 mg と比較して有意な差を認めなかった（表 2.5.4.3.4.1-2）．

また，TSS の変化量の経日推移（Day 1～14）を図 2.5.4.3.4.1-1 に示した．Day 1～14 の毎日の TSS のベースラインからの変化量（平均値）は，いずれの評価時も本剤 20 及び 10 mg はプラセボと比較して，有意に改善し，本剤 20 及び 10 mg は投与初日（Day 1）から効果を発現した．なお，本剤 20 mg と本剤 10 mg では，いずれの評価時も両群間で差を認めなかった（第 2.7.3.3.2.1 項）．

表 2.5.4.3.4.1-2　TSS の期間平均変化量の要約（FAS）（10055050 試験）

投与群	要約統計量	Day1～3 (N=294)	1W (N=294)	2W (N=294)
プラセボ群	n	95	95	95
	Mean(SD)	-0.85(1.09)	-1.05(1.01)	-1.47(1.24)
	平均値の推定値（95%CI）#	-0.88(-1.14 - -0.62)	-1.07(-1.32 - -0.82)	-1.50(-1.75 - -1.24)
ビラスチン 10 mg 群	n	99	99	99
	Mean(SD)	-2.95(1.56)	-3.00(1.57)	-3.24(1.45)
	平均値の推定値 #	-2.93	-2.98	-3.23
	平均値の 95%CI #	-3.19 - -2.68	-3.22 - -2.74	-3.48 - -2.98
プラセボ群との比較	平均値の差の推定値（95%CI）#	-2.06(-2.42 - -1.70)	-1.91(-2.26 - -1.57)	-1.73(-2.09 - -1.37)
	P Value #	<0.001	<0.001	<0.001
ビラスチン 20 mg 群	n	100	100	100
	Mean(SD)	-2.63(1.56)	-2.75(1.55)	-3.02(1.63)
	平均値の推定値 #	-2.62	-2.74	-3.01
	平均値の 95%CI #	-2.87 - -2.37	-2.98 - -2.50	-3.26 - -2.76
プラセボ群との比較	平均値の差の推定値（95%CI）#	-1.74(-2.10 - -1.38)	-1.67 (-2.01 - -1.32)	-1.51(-1.87 - -1.16)
	P Value #	<0.001	<0.001	<0.001

解析対象集団：FAS

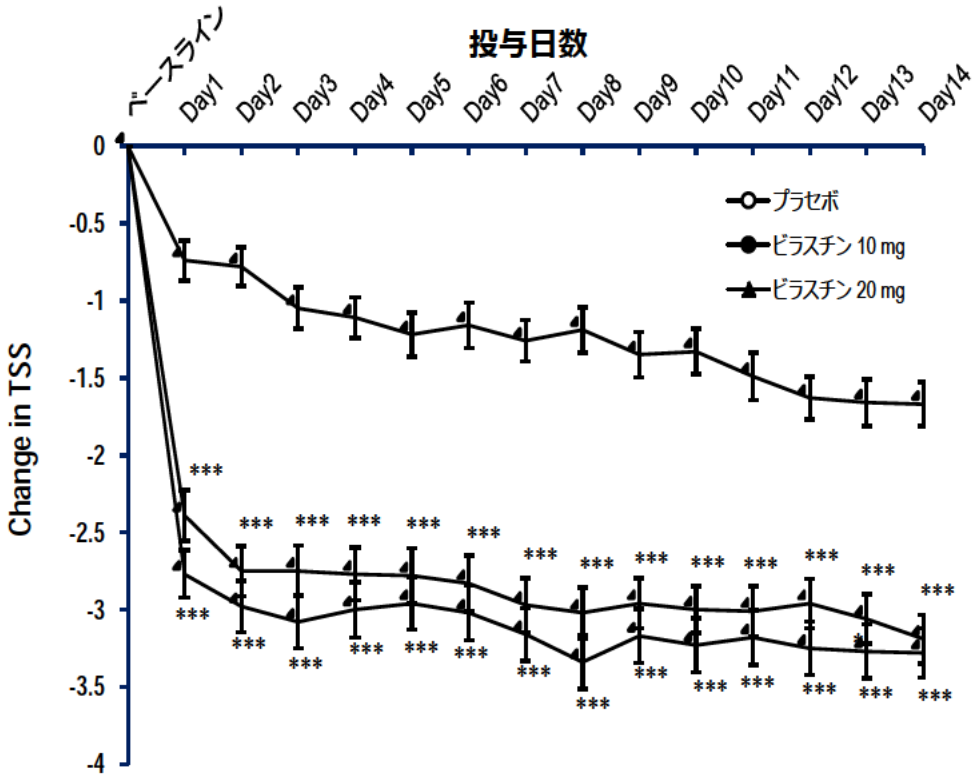
N：症例数，n：評価例数

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

期間平均変化量 : Day 1～Day 3 の計 3 日間の平均スコア，1W（Day 1～Day 7）の計 7 日間の平均スコア又は 2W（Day 8～Day 14）の計 7 日間の平均スコアのベースライン（Day -3～Day 0 の計 4 日間の平均スコア）に対する変化量

: 各群に対する比較（線形モデルの固定効果：投与群，TSS のベースライン）

第 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 11.4.1.2.1-1 改変



解析対象集団：FAS，結果は平均値±標準誤差で示した
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
***: p<0.001,プラセボとの比較（Student t 検定）
ビラスチン 10 mg vs ビラスチン 20 mg はすべての時期で有意差なし（Student t 検定）
第 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 11.4.1.2.1-2 からグラフ化

図 2.5.4.3.4.1-1　TSS の変化量の経日推移（10055050 試験）

2)　発斑スコア（総合スコア，紅斑，膨疹）の期間平均変化量

本剤 20 及び 10 mg は，いずれの期間もプラセボと比較して，それぞれの発斑スコア（総合スコア，紅斑，膨疹）の期間平均変化量を有意に改善した．なお，本剤 20 mg は本剤 10 mg と比較して有意な差を認めなかった（第 2.7.3.3.2.1 項）．

3)　かゆみスコア（日中及び夜間の平均，日中，夜間）の期間平均変化量

本剤 20 及び 10 mg は，いずれの期間もプラセボと比較して，それぞれのかゆみスコア（日中及び夜間の平均，日中，夜間）の期間平均変化量を有意に改善した．また，日中と夜間のかゆみスコアの本剤 20 及び 10 mg の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%CI はいずれも重なっており，大きな違いは認めなかった．なお，本剤 20 mg は本剤 10 mg と比較してすべての期間で有意な差を認めなかった（第 2.7.3.3.2.1 項）．

4)　QOL スコアの変化量

本剤 20 及び 10 mg は，いずれの期間もプラセボと比較して，QOL 総合スコアを有意に改善した．なお，本剤 20 mg は本剤 10 mg と比較して有意な差を認めなかった（第 2.7.3.3.2.1 項）．

2.5.4.3.4.2 臨床第III相長期投与試験（10055060 試験）の結果

有効性は評価時点ごとに集計し，更に評価時点にかかわらず，各患者の最後の評価を「最終評価時」として集計した．なお，12 週までの治療期の最終評価時を「治療期最終評価時」，52 週までの全期間の最終評価時を「全期間最終評価時」とした．

2.5.4.3.4.2.1 慢性蕁麻疹

(1) 副次評価項目

1) 各投与期間における TSS の期間平均変化量

本剤 20 mg は，Day 1～3 の早期からベースラインに比べて改善した後，治療期終了時である 12 週時まで緩やかに改善し，継続治療期ではほぼ安定した推移を示した（表 2.5.4.3.4.2.1-1）（第 2.7.3.3.2.2 項）．

表 2.5.4.3.4.2.1-1　慢性蕁麻疹：TSS 及びその期間平均変化量の要約（全期間）（10055060 試験）

対象疾患　慢性蕁麻疹　(N=55)

項目		要約統計量	観察期	治療期						継続治療期		
			ベースライン	Day1～Day3	2w	4w	8w	12w	治療期最終評価 a)	16w	20w	24w
TSS		n	55	55	55	54	55	53	55	51	51	50
	実測値	Mean(SD)	4.43(0.82)	1.93(1.44)	1.43(1.36)	1.40(1.28)	1.17(1 25)	0.99(1.11)	1.01(1.14)	0.98(1.09)	0.76(0.98)	0.70(1.10)
	期間平均変化量	Mean(SD)	-	-2.51(1.49)	-3.01(1.52)	-3.04(1.38)	-3.27(1.28)	-3.45(1.17)	-3.42(1 18)	-3.49(1.19)	-3.71(1.17)	-3.77(1.20)
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

項目		要約統計量	継続治療期							
			28w	32w	36w	40w	44w	48w	52w	全期間最終評価
TSS		n	49	48	46	45	45	43	43	55
	実測値	Mean(SD)	0.74(1.02)	0.68(0.92)	0.61(0.90)	0.62(0.89)	0.55(0.78)	0.62(1.07)	0.67(0.96)	0.79(1.11)
	期間平均変化量	Mean(SD)	-3.73(1.19)	-3.82(1.08)	-3.86(1.16)	-3.87(1.16)	-3.94(1.05)	-3.86(1.28)	-3.81(1.06)	-3.65(1.16)
		P Value #	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例
N：症例数　n：評価例数
期間平均変化量 = 各時期の値 - ベースライン値
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
a)：中間解析時の数値を示す.
第 5.3.5.2.3（治療期）項　10055060 CSR 表 11.4.1.1.1-1 及び第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 11.4.1.1.1-1 改変

2) 各投与期間における発斑スコア（総合スコア，紅斑，膨疹）の期間平均変化量

本剤 20 mg は，Day 1～3 の早期からベースラインに比べて，それぞれの発斑スコア（総合スコア，紅斑，膨疹）を有意に改善した後，治療期終了時である 12 週時まで緩やかに改善し，継続治療期ではほぼ安定した推移を示した（第 2.7.6.37.6.1.2 項）．

3) 各投与期間におけるかゆみスコア（日中及び夜間の平均，日中，夜間）の期間平均変化量

本剤 20 mg は，Day 1～3 の早期からベースラインに比べて，それぞれのかゆみスコア（日中，夜間，日中及び夜間の平均）を有意に改善した後，治療期終了時である 12 週時まで緩やかに改善し，継続治療期ではほぼ安定した推移を示した．特に，日中と夜間のかゆみスコアの期間平均変化量のいずれも，Day 1～3 の早期からベースラインに比べて有意に改善したことから，本剤 20 及び 10 mg の有効性は 1 日 1 回投与で 1 日を通して効果を発揮することが示された（第 2.7.3.3.2.2 項）．

4) QOL スコアの変化量

本剤 20 mg は，いずれの期間もベースラインに比べて，QOL 総合スコアを有意に改善し，52 週まで持続した（第 2.7.3.3.2.2 項）．

2.5.4.3.4.2.2 皮膚疾患に伴うそう痒

(1) 副次評価項目

1) 各投与期間におけるかゆみスコア（日中及び夜間の平均，日中，夜間）の期間平均変化量

本剤 20 mg は，Day 1～3 の早期からベースラインに比べて，かゆみスコア（日中及び夜間の平均）を有意に改善した後，治療期終了時である 12 週時まで緩やかに改善し，継続治療期ではほぼ安定した推移を示した（表 2.5.4.3.4.2.1-2）．特に，日中と夜間のかゆみスコアの期間平均変化量のいずれも，Day 1～3 の早期からベースラインに比べて有意に改善したことから，本剤 20 mg の有効性は 1 日 1 回投与で 1 日を通して効果を発揮することが示された（第 2.7.3.3.2.2 項）．

表 2.5.4.3.4.2.1-2　皮膚疾患に伴うそう痒：かゆみスコア（日中及び夜間の平均）の期間平均変化量の要約（全期間）（10055060 試験）

			観察期	治療期						継続治療期		
項目		要約統計量	ベースライン	Day1～Day3	2w	4w	8w	12w	治療期最終評価 a)	16w	20w	24w
湿疹・皮膚炎群		n	85	85	84	82	81	78	85	63	62	61
(N=85)	実測値	Mean(SD)	2.16(0.54)	1.73(0.64)	1.60(0.59)	1.47(0.67)	1.34(0.71)	1.19(0.69)	1 20(0.75)	1.14(0.72)	1.09(0.70)	0.96(0.67)
	期間平均変化量	Mean(SD)	-	-0.43(0.53)	-0.55(0.54)	-0.67(0.56)	-0.81(0.64)	-0.98(0.67)	-0.96(0.67)	-1.08(0.68)	-1.11(0.72)	-1.24(0.71)
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
痒疹群		n	24	24	23	23	22	20	24	19	18	18
(N=24)	実測値	Mean(SD)	1.99(0.50)	1.52(0.61)	1.46(0.68)	1.40(0.81)	1.00(0.67)	1.08(0.67)	1 20(0.73)	0.74(0.57)	0.76(0.64)	0.71(0.56)
	期間平均変化量	Mean(SD)	-	-0.47(0.57)	-0.51(0.69)	-0.57(0.65)	-0.95(0.60)	-0.86(0.66)	-0.80(0.63)	-1.23(0.55)	-1.21(0.60)	-1 26(0.64)
		P Value #	-	<0.001	0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
皮膚そう痒症		n	31	31	30	28	28	28	31	28	27	23
(N=31)	実測値	Mean(SD)	2.39(0.73)	1.36(0.83)	0.99(0.76)	0.88(0.64)	0.74(0.67)	0.60(0.59)	0.75(0.74)	0.58(0.60)	0.43(0.46)	0.55(0.50)
	期間平均変化量	Mean(SD)	-	-1.03(0.96)	-1.34(1.05)	-1.45(0.89)	-1.55(0.87)	-1.69(0.91)	-1.63(0.88)	-1.71(1.00)	-1.85(0.91)	-1.79(0.99)
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

			継続治療期							
項目		要約統計量	28w	32w	36w	40w	44w	48w	52w	全期間最終評価
湿疹・皮膚炎群		n	60	57	51	49	47	47	46	85
(N=85)	実測値	Mean(SD)	1.00(0.69)	0.92(0.67)	1.02(0.61)	0.99(0.69)	0.90(0.62)	0.96(0.72)	0.91(0.65)	1.07(0.78)
	期間平均変化量	Mean(SD)	-1.19(0.66)	-1.27(0.64)	-1.21(0.63)	-1.20(0.70)	-1.29(0.63)	-1 22(0.71)	-1.27(0.61)	-1.09(0.76)
		P Value #	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
痒疹群		n	17	17	16	15	13	13	13	24
(N=24)	実測値	Mean(SD)	0.62(0.49)	0.70(0.62)	0.78(0.61)	0.83(0.69)	0.86(0.69)	0.80(0.68)	0.63(0.65)	0.83(0.82)
	期間平均変化量	Mean(SD)	-1.28(0.51)	-1.21(0.67)	-1.16(0.70)	-1.07(0.75)	-1.06(0.74)	-1 13(0.75)	-1.30(0.78)	-1.16(0.85)
		P Value #	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
皮膚そう痒症		n	24	22	22	22	21	20	20	31
(N=31)	実測値	Mean(SD)	0.49(0.47)	0.51(0.53)	0.43(0.51)	0.48(0.55)	0.36(0.45)	0.38(0.50)	0.44(0.61)	0.67(0.80)
	期間平均変化量	Mean(SD)	-1.80(0.98)	-1.76(0.91)	-1.84(0.93)	-1.79(0.93)	-1.94(0.86)	-1 95(0.83)	-1.90(0.92)	-1.72(0 94)
		P Value #	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例
N：症例数
n：評価例数
期間平均変化量 = 各時期の値 - ベースライン値
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
##：変化量の 2 標本 t 検定
a)：中間解析時の数値を示す.
第 5.3.5.2.3（治療期）項　10055060 CSR 表 11.4.1.3.1-1，表 11.4.1.4.1-1，表 11.4.1.5.1-1 及び第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 11.4.1.3.1-1，表 11.4.1.4.1-1，表 11.4 1 5 1-1 改変

2) 皮疹の状態スコアの変化量

本剤 20 mg は，湿疹・皮膚炎群及び痒疹群ともに，いずれの期間もベースラインに比べて，皮疹の状態スコアを有意に改善し，その後 52 週まで持続した（第 2.7.3.3.2.2 項）.

3) QOL スコアの変化量

本剤 20 mg は，痒疹群の 2 週時を除き，いずれの期間もベースラインに比べて，QOL 総合スコアを有意に改善し，52 週まで持続した（第 2.7.3.3.2.2 項）.

(2) 皮膚疾患に伴うそう痒に対する有効性の考察

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プラセボ対照比較試験は実施していないが，下記の点を考慮すると皮膚疾患（湿疹・皮膚炎，痒疹，皮膚そう痒症）に伴うそう痒に対する本剤 20 mg 1 日 1 回投与の有効性は示されているものと考えた.

- 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ている [59,60]
- 蕁麻疹治療と同様，皮膚疾患（湿疹・皮膚炎，痒疹，皮膚そう痒症）に伴うそう痒に対する薬物療法は，非鎮静性ないし軽度鎮静性の第二世代抗ヒスタミン薬が選択肢の一つとして推奨されている [7,9,10]
- 臨床第 III 相長期投与試験において，本剤 20 mg のかゆみスコア（日中及び夜間の平均）の投与 2 週時におけるベースラインからの期間平均変化量は，蕁麻疹で-1.65±0.91（平均値±SD，以下同様）であり，臨床第 II/III 相試験における本剤 20 mg のかゆみスコアの投与 2 週時におけるベースラインからの期間平均変化量：-1.64±0.99 と同程度であったことから，非盲検試験ではあるものの臨床第 III 相長期投与試験の結果は，有効性を示唆する結果と考える
- 臨床第 III 相長期投与試験において，湿疹・皮膚炎，痒疹及び皮膚そう痒症いずれの疾患でも，慢性蕁麻疹と同様，本剤 20 mg のかゆみスコアの投与 2 週時におけるベースラインからの期間平均変化量は，ベースラインに比べて有意に改善している

2.5.4.3.5　部分集団の検討

臨床第 II/III 相試験では，主要評価項目である TSS の期間平均変化量について，性別，本登録時の年齢，重症度［本登録前 3 日間のかゆみのスコア（1 日のスコアは日中，夜間の合計）と発斑の評価基準における総合スコアの合計］を層別因子として解析した.

いずれの部分集団でも TSS の期間平均変化量及び投与群間比較の結果，部分集団間で差を認めなかったことから，性別，本登録時の年齢及び重症度が本剤の有効性に与える影響はほとんどないと考えた.

臨床第 III 相長期投与試験では，有効性評価項目である TSS 及びかゆみスコア及び発斑スコアの期間平均変化量について，慢性蕁麻疹では，性別，罹病期間及び本登録前 3 日間のかゆみスコア（日中と夜間の合計）と発斑スコアの合計を，皮膚疾患に伴うそう痒では，性別，罹病期間，本登録前 3 日間のかゆみスコア（日中と夜間の合計）の合計，ベースラインの皮疹の状態スコア，湿疹・皮膚炎群及び痒疹群の併用可能薬（ステロイド外用剤）の使用の有無，ステロイド外用剤のランク，アトピー性皮膚炎の有無及び継続治療期のステロイド外用剤のランクアップの有無を層別因子として解析した.

部分集団の中には TSS，かゆみスコア又は発斑スコアの期間平均変化量の程度に違いが認められたものの，ベースライン値の差によるものであり，いずれの部分集団も各症状スコアの期間平均変化量はベースラインに比べて改善したことから，性別，罹病期間，本登録前 3 日間のかゆみスコア（日中と夜間の合計）と発斑スコアの合計，本登録前 3 日間のかゆみスコア（日中と夜間の合計）の合計，ベースラインの皮疹の状態スコア，湿疹・皮膚炎群及び痒疹群の併用可能薬（ステロイド外用剤）の使用の有無，ステロイド外用剤のランク，アトピー性皮膚炎の有無及び継続治療期のステロイド外用剤のランクアップの有無が本剤の有効性に与える影響はほとんどないと考えた（第 2.7.3.3.3.4 項）．

2.5.4.3.6　　海外臨床試験（参考資料）

慢性蕁麻疹における有効性データを補足的に説明するために利用した臨床第 III 相試験の臨床的有効性の要約を表 2.5.4.3.6-1 に示した．

本剤 20 mg は，プラセボと比較して，主要評価項目である TSS_3 を有意に改善した．また，陽性対照薬であるレボセチリジン塩酸塩 5 mg と同程度の有効性を示した．また，患者が朝と夕行うその時点の症状の評価（instantaneous 評価）でも本剤 20 mg はプラセボと比較して，28 日目及び 14 日目の instantaneous TSS_3 を有意に改善しており（第 2.7.6.35.1 項），instantaneous TSS_3 からも本剤 20 mg の有効性は 24 時間持続することが示された．

表 2.5.4.3.6-1　海外臨床試験の臨床的有効性の要約（ITT）

試験番号	治療群	登録時/完了時の被験者数	TSS_3［mean(SD)］			主たるエンドポイント	
			ベースライン	ベースラインからの変化量		ベースラインに対する 28 日目（4 週）の TSS_3 の平均変化量［mean（SD）］	プラセボとの比較 1)
				2 週	4 週		
5.3.5.1.13 BILA2006/UCI	ビラスチン 20 mg レボセチリジン 5 mg プラセボ 経口，1 日 1 回	174/158 167/150 184/149	6.87（1.07） 6.70（0.94） 6.70（1.05）	-3.99（2.07） -4.35（1.95） -2.61（1.98）	-4.23（2.1） -4.63（1.91） -2.99（2.16）	-4.23（2.1） -4.63（1.91） -2.99（2.16）	p<0.001 -

1) ANCOVA adjusted by TSS_3 at baseline
第 5.3.5.1.13 項 BILA2006/UCI CSR table 6, table 8 抜粋及び改変

2.5.4.4　　特別な患者集団における有効性

2.5.4.4.1　　高齢者

国内臨床試験における有効性については，アレルギー性鼻炎では，65 歳以上の患者がほとんどおらず解析できなかったものの，慢性蕁麻疹を対象とした臨床第 II/III 相試験（10055050 試験）では，年齢の部分集団（65 歳未満，65 歳以上）で TSS の期間平均変化量及び投与群間比較の結果に部分集団間で差を認めなかった（第 2.7.3.3.3.4 項）．

また，海外の健康成人若齢男性及び若齢女性（若齢被験者は 18～35 歳）並びに高齢男性及び高齢女性（高齢被験者は 65 歳以上）を対象に，本剤 20 mg を単回経口投与したときの PK の違いを検討した結果，若齢男性と高齢男性を比較した本剤の C_{max}，$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の比は，それぞれ 133.6%，97.2%及び 97.2%であり，年齢は男性では本剤の PK に統計的に有意な影響を与えないと考えた．若齢女性と高齢女性を比較した本剤の C_{max}，$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の比は，それぞれ 171.1%，122.0%及び 121.4%であった．C_{max} には統計的有意差を認めたが，$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ に有意差はなかった（第 2.7.2.2.3.5 項）．

以上の結果やアレルギー性鼻炎，蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒において年齢による有効性の違いがあるとする報告もないことより，本剤 20 mg は高齢者に対しても有効であると考えた．

2.5.4.5　有効性評価のまとめ

2.5.4.5.1　アレルギー性鼻炎

本剤のアレルギー性鼻炎に対する有効性について以下にまとめた．

- 季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）において，本剤 20 mg 単回投与はプラセボと比較して，鼻症状及び眼症状を有意に改善し，その効果発現はフェキソフェナジン塩酸塩より早く，少なくとも 26 時間持続した．また，フェキソフェナジン塩酸塩と比較して，Day 1 の鼻症状を有意に改善した．
- 通年性アレルギー性鼻炎において，本剤 20 mg 1 日 1 回投与のプラセボに対する優越性が検証された．また，フェキソフェナジン塩酸塩（1 回 60 mg，1 日 2 回投与）と同程度の有効性が示され，特に，投与初日（Day 1）では，フェキソフェナジン塩酸塩（1 回 60 mg，1 日 2 回投与）と比較して，鼻症状を有意に改善した．
- 通年性アレルギー性鼻炎において，本剤 20 mg 1 日 1 回投与はプラセボと比較して，初回投与 1 時間後の鼻症状を有意に改善したことから，自然環境下でも効果発現が早いことが示された．
- 通年性アレルギー性鼻炎において，本剤 20 mg 1 日 1 回投与はプラセボと比較して，眼症状（眼のかゆみ）を有意に改善した．
- 本剤 20 mg 1 日 1 回投与は早期からベースラインに比べて，アレルギー性鼻炎の鼻症状及び眼症状に加え，QOL を有意に改善し，その効果は減弱することなく持続した．

2.5.4.5.2　慢性蕁麻疹，皮膚疾患に伴うそう痒

本剤の慢性蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒に対する有効性について以下にまとめた．

- 慢性蕁麻疹において，本剤 20 mg 1 日 1 回投与のプラセボに対する優越性が検証され，その効果発現は投与初日（Day 1）から示された．
- 慢性蕁麻疹において，本剤 20 mg 1 日 1 回投与はプラセボと比較して，QOL を有意に改善した．
- 本剤 20 mg 1 日 1 回投与は早期からベースラインに比べて，蕁麻疹症状及び皮膚疾患に伴うそう痒症状に加え，QOL を有意に改善し，その効果は減弱することなく持続した．
- かゆみ症状に対する効果は本剤 20 mg 1 日 1 回投与で 1 日を通して効果を発揮することが示された．

湿疹・皮膚炎及び痒疹において，本剤 20 mg 1 日 1 回投与はベースラインに比べて皮疹の状態を有意に改善した．

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性の概括評価

本申請での安全性は，国内で実施した健康成人男性を対象として本剤の単回又は反復投与時の安全性及び PK を検討した臨床第 I 相試験（10055010 試験），スギ花粉症患者を対象として，スギ

花粉曝露室にて，プラセボ及びフェキソフェナジン塩酸塩を比較対照とし，本剤 10 又は 20 mg の単回投与時での有効性及び安全性を 4 群 4 期クロスオーバーで検討した臨床第 II 相試験（10055020 試験），通年性アレルギー性鼻炎患者を対象として，本剤 20 mg の有効性及び安全性をプラセボと比較検討した臨床第 III 相比較試験（10055030 試験），通年性及び季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした最大 52 週までの安全性及び有効性を確認した臨床第 III 相長期投与試験（10055040 試験），慢性蕁麻疹患者を対象として，本剤 10 又は 20 mg の有効性及び安全性をプラセボと比較検討した臨床第 II/III 相比較試験（10055050 試験），慢性蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒患者を対象とした最大 52 週までの安全性及び有効性を確認した臨床第 III 相長期投与試験（10055060 試験），並びに健康成人男性を対象として本剤（最終製剤）の食事の影響を検討した臨床薬理試験（10055070 試験）を評価資料とした．

このうち，安全性の概括評価では，臨床第 II/III 相及び第 III 相試験の 4 試験（10055030 試験～10055060 試験）を併合解析し，本剤 20 mg を投与した患者 675 名を主評価対象とした．ただし，本剤とプラセボとの安全性の比較には，14 日間反復投与した臨床第 II/III 相及び第 III 相比較試験の 2 試験（10055030 試験及び 10055050 試験）を併合解析し，長期投与時の安全性の検討には，長期投与試験の 2 試験（10055040 試験及び 10055060 試験）を併合解析し，12 週までの投与期間に本剤 20 mg を投与した患者 319 名及び 12 週投与を完遂し 52 週までの投与期間に本剤 20 mg を投与した患者 261 名を評価対象とした．また，本剤 10 mg を投与した患者 100 名のデータも併記し，安全性を評価した．

更に，国内での併合解析データと比較するため，FAES FARMA 社が欧州での承認申請時に用いた併合解析データ［臨床第 II 相試験の 4 試験（試験番号：BILA0401/RAE，BILA0701/RAE，BILA0501/RAP 及び BILA0601/UCI）及び臨床第 III 相試験の 5 試験（試験番号：BILA0802/RAE，BILA1003/RAE，BILA1704/RAE，BILA1503/RAP 及び BILA2006/UCI）を併合］を参考資料として補完的に利用した．また，本剤の心室再分極に及ぼす影響を検討した臨床第 I 相試験（試験番号：BILA459-09），内因性要因を検討した臨床第 I 相試験の 2 試験（試験番号：BILA459-05，BILA2808/RI），外因性要因を検討した臨床第 I 相試験の 2 試験（試験番号：BILA459-02，BILA459-12），薬物相互作用を検討した臨床第 I 相試験の 4 試験（試験番号：BILA459-06，BILA459-07，BILA459-011，BILA459-10），中枢神経系への影響として，自動車運転能力への影響を検討した臨床第 I 相試験（試験番号：BILA2707/UMA），脳内ヒスタミン H_1RO を検討した臨床第 I 相試験（試験番号：BILA3111/PET），中枢神経系への影響を検討した臨床第 I 相試験の 3 試験（試験番号：CIM/02/100/01，CIM/04/100/07，CIM/06/100/01）等，2015 年 5 月時点で入手可能なすべての海外臨床試験を参考資料として利用した．

これら安全性の評価に用いた臨床データパッケージを表 2.5.1.4.1-1 に示した．

市販後の使用経験については，FAES FARMA 社から得られた海外での市販後の安全性情報に基づいて記載した．

2.5.5.2　安全性の評価内容

国内臨床試験の安全性は，治験薬を 1 回でも服薬したすべての被験者を対象に，有害事象モニタリング，心電図（10055050 試験及び 10055060 試験では測定していない），バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温），臨床検査（血液学的検査，生化学的検査，尿検査）により評価した．

有害事象は，治験薬が投与された被験者に生じたすべての好ましくない又は意図しない疾病若しくはその徴候（臨床検査値の異常変動を含む）をいい，当該治験薬との因果関係及び予測性の

有無は問わないものとした．ただし，通年性又は季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした10055030 試験及び 10055040 試験ではアレルギー性鼻炎症状（鼻・眼症状）を有効性として評価しているため，有害事象としなかった．また，同様に，慢性蕁麻疹又は皮膚疾患に伴うそう痒患者を対象とした 10055050 試験及び 10055060 試験ではかゆみ，発斑及び皮疹を有効性として評価しているため，有害事象としなかった．臨床第 II/III 相及び第 III 相試験の 4 試験（10055030 試験～10055060 試験）で発現した有害事象と治験薬との因果関係は，「多分関係あり」，「可能性あり」，「多分関係なし」又は「関係なし」の 4 段階で評価し，このうち「多分関係あり」又は「可能性あり」と評価されたものを副作用とした．臨床検査値は，治療が必要な場合，治験薬の投与中止が必要な場合，その他，治験責任（分担）医師が医学的に重要な異常と判断した変動を有害事象とした．有害事象の程度は軽度，中等度，高度の 3 段階で判定した．

2.5.5.3　　患者集団の特徴

国内臨床第 II/III 相及び第 III 相比較試験の 2 試験（10055030 試験及び 10055050 試験）で，本剤 20 mg，プラセボ及びフェキソフェナジン塩酸塩 120 mg を投与した患者は，それぞれ 356 名，358 名及び 254 名であった．このうち男性はそれぞれ 156/356 名（43.8%），139/358 名（38.8%）及び 121/254 名（47.6%）であり，女性は 200/356 名（56.2%），219/358 名（61.2%）及び 133/254 名（52.4%）であった．また，年齢（平均値±SD）はそれぞれ 37.5±12.0 歳，35.9±11.3 歳及び 36.1±10.4 歳であり，65 歳以上の患者は 8/356 名（2.2%），5/358 名（1.4%）及び 1/254 名（0.4%）であった．本剤 10 mg を投与した患者は 100 名であり，このうち男性は 16/100 名（16.0%），女性は 84/100 名（84.0%），年齢（平均値±SD）は 41.1±12.9 歳であり，65 歳以上の患者は 7/100 名（7.0%）であった．本剤 20 mg，プラセボ及びフェキソフェナジン塩酸塩 120 mg の投与群間で，いずれの項目も差を認めなかったが，本剤 10 mg では男性に比べ女性が多かった，［第 2.7.4.1.3.1 (3) (8)項］．

国内臨床第 III 相長期投与試験の 2 試験（10055040 試験及び 10055060 試験）のうち，12 週までの投与期間に本剤 20 mg を投与した患者は 319 名であり，このうち男性が 145/319 名（45.5%），女性が 174/319 名（54.5%）であった．また，年齢（平均値±SD）は 40.0±13.4 歳であり，65 歳以上の患者は 16/319 名（5.0%）であった．また，12 週投与を完遂し 52 週までの投与期間に本剤 20 mg を投与した患者は 261 名であり，このうち男性が 123/261 名（47.1%），女性が 138/261 名（52.9%）であった．また，年齢（平均値±SD）は 40.3±14.0 歳であり，65 歳以上の患者は 16/261 名（6.1%）であった［第 2.7.4.1.3.1 (9)項］．

なお，高度な肝疾患，腎疾患，心疾患，血液疾患，精神・神経疾患，自己免疫疾患等の重篤な合併症を有する患者や悪性腫瘍の既往・合併を有する患者は除外した．

2.5.5.4　　曝露の程度

国内臨床第 II/III 相及び第 III 相比較試験の 2 試験（10055030 試験及び 10055050 試験）で，本剤 20 mg，プラセボ及びフェキソフェナジン塩酸塩 120 mg の総投与期間（平均値±SD）は，それぞれ 14.0±1.0 日，14.0±1.9 日及び 13.9±1.3 日であり，服薬割合（平均値±SD）は 99.09±4.73%，99.06±2.52%，99.05±2.77%であった．また，総投与量（平均値±SD）は，本剤 20 mg で 280.9±20.2 mg，フェキソフェナジン塩酸塩 120 mg で 1604.4±165.2 mg であった．本剤 10 mg の総投与期間（平均値±SD）は 14.4±1.5 日，服薬割合（平均値±SD）は 98.97±3.90%，総投与量（平均値±SD）は 142.3±15.6 mg であった［第 2.7.4.1.2.1 (3) (8)項，第 2.7.6.33 項 表 2.7.6.33.4-1］．

国内臨床第 III 相長期投与試験の 2 試験（10055040 試験及び 10055060 試験）で，12 週までの投与期間に本剤 20 mg を投与した患者 319 名のうち，12 週間継続投与を完了した患者は 76.5%（244/319 名）であり，本剤の総投与期間（平均値±SD）は 78.2±12.6 日，服薬割合（平均値±SD）は 98.16±4.09%及び総投与量（平均値±SD）は 1535.6±252.2 mg であった．また，12 週投与を完遂し 52 週までの投与期間に本剤 20 mg を投与した患者 261 名のうち，52 週間継続投与を完了した患者は 66.7 %（174/261 名）であった．本剤の総投与期間（平均値±SD）は 292.0±113.1 日，総投与量（平均値±SD）は 5758.0±2256.5 mg であった［第 2.7.4.1.2.1 (9)項］.

2.5.5.5　有害事象

2.5.5.5.1　有害事象の概略

国内臨床第 II/III 相及び第 III 相比較試験の 2 試験（10055030 試験及び 10055050 試験）を併合し，本剤 20 mg，プラセボ及びフェキソフェナジン塩酸塩 120 mg の安全性の概要を表 2.5.5.5.1-1 示した.

何らかの有害事象の発現割合は本剤 20 mg，プラセボ及びフェキソフェナジン塩酸塩 120 mg でそれぞれ 9.3%（33/356 名），8.9%（32/358 名）及び 5.5%（14/254 名）であり，何らかの副作用の発現割合は，それぞれ 2.0%（7/356 名），1.4%（5/358 名）及び 2.0%（5/254 名）であった．本剤 20 mg の有害事象及び副作用の発現割合は，プラセボと差を認めず，また，フェキソフェナジン塩酸塩 120 mg と同程度であった．いずれの投与群でも試験中に死亡した患者，重篤な有害事象が発現した患者又は有害事象のために中止した患者はいなかった［第 2.7.4.2.1.1 (8)項］.

なお，海外臨床第 II 相及び第 III 相試験の 9 試験の併合解析においても，本剤 20 mg の有害事象及び副作用の発現割合はプラセボと差を認めず，国内外で発現割合は異なるものの，その発現傾向は同様であった（第 2.7.4.2.1.2 項）.

表 2.5.5.5.1-1　安全性の概要（国内比較試験 2 試験の併合解析）

	ビラスチン 20 mg 群	プラセボ群	フェキソフェナジン塩酸塩 120 mg 群
対象症例数	356	358	254
有害事象発現例数	33(9.3)*	32(8.9)	14(5.5)
副作用発現例数	7(2.0)	5(1.4)	5(2.0)
有害事象による中止例数	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
有害事象による死亡例数	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
重篤な有害事象発現例数	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

解析対象集団：安全性解析対象集団

*：ビラスチン 20 mg 群とプラセボ群の有害事象発現割合を検定（Fisher's Exact Test）した結果，p value F=0.897 であった．

第 5.3.5.3.1 項 併合解析報告書 表 6.4.1，表 6.6 改変

また，国内臨床第 II/III 相及び第 III 相試験の 4 試験（10055030 試験，10055040 試験，10055050 試験及び 10055060 試験）を併合し，本剤 20 mg を投与した患者での安全性の概要を表 2.5.5.5.1-2 に示した.

何らかの有害事象の発現割合は 32.1%（217/675 名）であり，何らかの副作用の発現割合は 2.4%（16/675 名）であった．また，有害事象のために中止した患者は 3/675 名（0.4%），重篤な有害事象が発現した患者は 4/675 名（0.6%）であり，試験中に死亡した患者はいなかった［第 2.7.4.2.1.1 (9)項］.

表 2.5.5.5.1-2　安全性の概要（国内第 II/III 相試験 4 試験の併合解析）

	ビラスチン 20 mg 群
対象症例数	675
有害事象発現例数	217(32.1)
副作用発現例数	16(2.4)
有害事象による中止例数	3(0.4)
有害事象による死亡例数	0(0.0)
重篤な有害事象発現例数	4(0.6)

解析対象集団：安全性解析対象集団
第 5.3.5.3.1-2 項 併合解析報告書 表 6.4.2 改変

2.5.5.5.2　比較的よく見られる有害事象

(1) 有害事象

国内臨床第 II/III 相及び第 III 相比較試験の 2 試験（10055030 試験及び 10055050 試験）で，本剤 20 mg，プラセボ及びフェキソフェナジン塩酸塩 120 mg のいずれかの投与群で，2%以上に発現した有害事象は鼻咽頭炎［それぞれ 2.2%（8/356 名），2.2%（8/358 名），1.2%（3/254 名）］であった．本剤 20 mg の鼻咽頭炎の発現割合はプラセボと差を認めず，また，フェキソフェナジン塩酸塩 120 mg と同程度であった．発現した有害事象の程度は，高度は認められず，いずれの投与群でもすべて軽度又は中等度であり，本剤 20 mg で特異的に多く発現した中等度の有害事象はなかった．本剤 10 mg で，2%以上に発現した有害事象は鼻咽頭炎 5.0%（5/100 名），頭痛 3.0%（3/100 名），傾眠 2.0%（2/100 名）及び口腔咽頭痛 2.0%（2/100 名）であり，発現した有害事象の程度はいずれも軽度又は中等度であった［第 2.7.4.2.1.3.1.1 (3) (8)項］.

なお，海外臨床第 II 相及び第 III 相試験の 9 試験の併合解析で，本剤 20 mg で 2 %以上に発現した有害事象は頭痛，傾眠，腹痛であったが，これらの発現割合もプラセボと差を認めなかった［第 2.7.4.2.1.3.1.2 (1)項］.

国内臨床第 II/III 相及び第 III 相試験の 4 試験（10055030 試験，10055040 試験，10055050 試験及び 10055060 試験）で，本剤 20 mg を投与した患者 675 名において，2 %以上に発現した有害事象は鼻咽頭炎（医師記載名：感冒）12.1%（82/675 名）及び季節性アレルギー（医師記載名：花粉症の悪化）5.2%（35/675 名）であった．なお，鼻咽頭炎は偶発的なもの，季節性アレルギーは，花粉症を合併していた患者が，スギ・ヒノキ花粉飛散期に花粉症症状を発現したものであり，新たに季節性アレルギーを発症した患者はいなかった．また，発現した有害事象の程度は，軽度が 15.7%（106/675 名），中等度が 23.6%（159/675 名），高度が 0.4%（3/675 名）であった．高度の有害事象は，網膜剥離，腰椎骨折及び腺筋症が各 0.1%（1/675 名）であり，中等度で 2%以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎 8.3%（56/675 名）及び季節性アレルギー3.1%（21/675 名）であった．［第 2.7.4.2.1.3.1.1 (9)項］.

なお，BILA1503/RAP 試験の長期投与期間で，本剤 20 mg を投与した患者 513 名で多く発現した有害事象は，頭痛，インフルエンザ，鼻咽頭炎，咽頭炎，気管支炎，上気道感染の順であり，感染症に関連する事象が多かった［第 2.7.4.2.1.3.1.2 (1)項］.

(2) 副作用

国内臨床第 II/III 相及び第 III 相比較試験の 2 試験（10055030 試験及び 10055050 試験）で，本剤 20 mg，プラセボ及びフェキソフェナジン塩酸塩 120 mg のいずれかの投与群で，2%以上に発現した副作用を認めなかった．なお，本剤 20 mg で最も多かった副作用は傾眠で 2/356 名（0.6%）に発現した．プラセボ及びフェキソフェナジン塩酸塩 120 mg での傾眠は，それぞれ 1/358 名（0.3%）及び 1/254 名（0.4%）であり，投与群間で差を認めなかった．本剤 10 mg で 2%以上に発現した副作用は傾眠であり，2/100 名（2.0%）に発現した［第 2.7.4.2.1.3.2.1 (3) (8)項］.

海外臨床第 II 相及び第 III 相試験の 9 試験の併合解析では，本剤 20 mg で 2 %以上に発現した副作用は頭痛，傾眠であったが，これらの発現割合もプラセボと差を認めなかった［第 2.7.4.2.1.3.2.2 (1)項］.

国内臨床第 II/III 相及び第 III 相試験の 4 試験（10055030 試験，10055040 試験，10055050 試験及び 10055060 試験）で，本剤 20 mg を投与した患者 675 名においても，2 %以上に発現した副作用を認めなかった．なお，最も多く発現した副作用は傾眠［0.6%（4/675 名）］であった．また，発現した副作用の程度は，中等度の夜間頻尿［0.1%（1/675 名）］を除き，すべて軽度であった［第 2.7.4.2.1.3.2.1 (9)項］.

BILA1503/RAP 試験の長期投与期間で，本剤 20 mg を投与した患者 513 名で 2 %以上に発現した副作用は，頭痛，鼻咽頭炎であった［第 2.7.4.2.1.3.2.2 (1)項］.

2.5.5.5.3　　投与期間と有害事象の関連性

本剤 20 mg を比較的短期間（14 日）に投与した国内臨床第 II/III 相比較試験（10055030 試験及び 10055050 試験）と 52 週まで投与した国内臨床第 III 相長期投与試験（10055040 試験及び 10055060 試験）に発現した有害事象の発現割合を比較した結果，本剤の投与期間が延長することにより特異的に多く発現した有害事象はなかった．なお，国内臨床第 II/III 相比較試験に比べ 52 週投与の国内臨床第 III 相長期投与試験で何らかの有害事象及び重度，中等度の有害事象の発現割合が高かったが，本剤の影響というよりはむしろ投与している期間が延びることにより，多様な有害事象が発現し，相加的に発現割合が増したと推察された．そして，それに加え治療を要した事象も増加したことから，中等度の事象の発現割合が高くなったと考えられた．副作用については，国内臨床第 II/III 相比較試験と 52 週投与の国内臨床第 III 相長期投与試験で，副作用の発現割合に差は認められず，投与期間が延長することにより特異的に多く発現した副作用はなく，副作用の程度も同等であった．

2.5.5.5.4　　疾患別の有害事象の発現状況

季節性及び通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内臨床第 III 相試験（10055030 試験及び 10055040 試験）と慢性蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒患者を対象とした国内臨床第 II/III 相試験（10055050 試験及び 10055060 試験）で発現した有害事象の発現割合を比較した結果，各対象疾患で特異的に多く発現した有害事象はなかった．なお，アレルギー性鼻炎患者に比べ慢性蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒患者で何らかの有害事象及び中等度の有害事象の発現割合が高かったが，これらの試験のプラセボでも同様の傾向が見られたことから，この違いは治験実施環境に起因するものと考えられた．副作用については，アレルギー性鼻炎患者と慢性蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒患者で副作用の発現割合に差は認められず，各対象疾患で特異的に多く発現した副作用もなく，副作用の程度も同等であり，対象疾患による違いは認めなかった．

2.5.5.6 死亡，その他の重篤な有害事象及び重要な有害事象

2.5.5.6.1 死亡

国内臨床試験及び海外臨床試験ともに有害事象により死亡した患者はいなかった.

2.5.5.6.2 その他の重篤な有害事象

国内臨床試験で，本剤 20 mg 投与後に重篤な有害事象を 4 名 4 件に認めた．その内訳は，腺筋症，網膜剥離，腰椎骨折及び子宮頚部上皮異形成が各 1 名であり，いずれも治験責任医師は本剤との因果関係を否定した.

一方，海外臨床試験では，本剤を投与した 3445 名のうち重篤な有害事象を 12 名 14 件に認めた．内訳は，本剤 10 mg 投与後に 2 名 2 件，本剤 20 mg 投与後に 9 名 10 件，本剤 20 mg +ジルチアゼム 60 mg 投与後に 1 名 2 件であったが，いずれも治験責任医師により本剤との因果関係は否定された（第 2.7.4.2.1.5.2 項）.

2.5.5.6.3 その他の重要な有害事象

国内臨床試験で，本剤の投与中止に至った有害事象を本剤 10 mg 投与後に 1 名 1 件（軽度の鼻咽頭炎）及び本剤 20 mg 投与後に 4 名 4 件（中等度の口腔咽頭痛，湿疹，喘息及び胃腸炎）に認めたが，いずれも治験責任医師により本剤との因果関係は否定された（第 2.7.4.2.1.6.1 項）.

海外臨床試験では，本剤を投与した 3445 名のうち，本剤の投与中止に至った有害事象を 38 名に認めた．内訳は，本剤 10 mg 投与後に 5 名，本剤 20 mg 投与後に 27 名，本剤 20 mg+ジルチアゼム 60 mg 投与後に 1 名，本剤 30 mg 投与後に 2 名及び本剤 40 mg 投与後に 3 名であった．これらの患者で認めた中止に至った有害事象は，心電図 QT 延長（心電図異常を含む）が 9 件，腹痛他に特定されない（NOS）（上腹部痛を含む）が 5 件，頭痛（頭痛 NOS を含む）が 5 件，下痢（下痢 NOS を含む）が 4 件，傾眠が 3 件，体重増加が 3 件であった．これらのうち治験責任医師により副作用と判断されたものは 38 件で，2 件以上認められた副作用は心電図 QT 延長（5 件），下痢（下痢 NOS を含む）（3 件），傾眠（3 件），頭痛（頭痛 NOS を含む）（3 件），疲労（2 件），消化不良（2 件），腹痛 NOS（上腹部痛を含む）（3 件）及び体重増加（2 件）であった（第 2.7.4.2.1.6.2 項）.

心電図 QT 延長の副作用による中止が 5 件報告されたが，このうち 4 件の Fridericia 法により心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）は 450 msec 未満であり，残りの 1 件は QTcF のベースラインからの変化量が 60 msec であったが他剤の使用とカリウム低値に関連すると評価された．その他に認めた中止に至った副作用は，3445 名中での発現であり，高度の副作用は頭痛，上腹部痛及び消化不良の各 1 件のみであったことから，これらの中止に至った副作用は臨床的に問題となるものではないと考えた.

2.5.5.7 臨床検査値及びバイタルサイン

国内臨床試験で，臨床検査値及びバイタルサインは，いずれも臨床的に問題となる変動及び異常は認めなかった（第 2.7.4.3 項）.

2.5.5.8 心室再分極に及ぼす潜在的影響

国内臨床試験で，器官別大分類（SOC）「心臓障害」に分類される有害事象を認めなかった.
国内臨床第 III 相長期投与試験（10055040 試験）で，12 週までの投与期間に本剤 20 mg を投与した患者のうち，最終評価時の QTcF 間隔の実測値が「450 msec を超える 480 msec 以下」かつベー

スラインからの変化量が「30 msec を超える 60 msec 以下」の患者を 1 名に認めた．しかし，当該患者の QTcF 間隔の実測値は，ベースライン時 : 425 msec，4 週時 : 449 msec，最終評価時 : 463 msec であり，治験責任医師は QTcF の変化は軽微であると考え臨床的に問題ないと判断した．また，12 週投与を完遂し 52 週までの投与期間に本剤 20 mg を投与した患者のうち，ベースラインからの変化量が「60 msec を超える」患者を 52 週時（最終評価時）で 1 名に認めた．しかし，治験責任医師は，QTcF 間隔の変化は臨床上問題とならないため，総合的に判断し，有害事象と判断しなかった．申請者は，治験責任医師の判断，発現例数，本剤の血漿中濃度及び発現回数を考慮し，QTcF の延長と本剤との関連性は低いと考えた．海外で実施した，本剤の心室再分極に及ぼす潜在的影響を評価した BILA459-09 試験の結果，本剤 20 mg（予定される治療量）及び本剤 100 mg（予定される治療量の 5 倍量）では，QTcNi のベースラインからの変化量のプラセボとの差の片側 95%CI の上限は 10 msec を上回らなかった．一方，本剤 20 mg+ケトコナゾール 400 mg 併用で，QTcNi のベースラインからの変化量のプラセボとの差が有意に増加したが，増加の程度はケトコナゾール単独投与による QT/QTc 間隔の影響を報告した結果と類似しており，また，PK/PD 解析の結果，本剤の血漿中濃度と QTcNi の変化量の間に関連がないことが示されたことから，本剤 20 mg+ケトコナゾール 400 mg 併用で認めた QT/QTc 間隔の延長は，本剤よりもケトコナゾールに起因する可能性が高いと考えた（第 2.7.2.3.4.2 項）．よって，本試験からは本剤の心室再分極への影響は確認されなかった．

また，海外で実施した，本剤の PK に及ぼす年齢及び性別の影響を評価した第 I 相試験の BILA459-05 試験，本剤 20 mg（予定される治療量）を投与した第 II 相試験の BILA0501/RAP 試験及び BILA0601/UCI 試験，第 III 相試験の BILA1503/RAP 試験，BILA2006/UCI 試験及び BILA1704/RAE 試験，本剤 20 mg を超えて投与した BILA459-03 試験（最大 100 mg），BILA459-08 試験（最大 220 mg），第 II 相試験の BILA0701/RAE 試験（最大 40 mg）から得られた結果から本剤の心臓に対する影響は確認されず，また心室再分極への影響も確認されなかった（第 2.7.4.4.2 項）．

以上から，本剤 20 mg を投与した場合に心室再分極への影響はないと考えた．

2.5.5.9 部分集団における安全性

(1) 年齢及び性別

国内外の臨床試験で，有害事象の発現割合に年齢及び性別による明らかな影響を認めなかった（第 2.7.4.5.1.1 項，第 2.7.4.5.1.2 項）．

(2) 肝機能障害患者

肝機能障害患者を対象とした臨床試験は国内外ともに実施していない．しかし，本剤はヒトの生体内でほとんど代謝を受けず，未変化体で挙動することが示されており，肝機能が全く消失した重度肝機能低下の場合においてもその C_{max} 及び AUC は忍容性が確認されている投与量における値を超えることはないと推察されることから，肝機能障害患者での用量調節は不要と考えた（第 2.7.4.5.1.3 項）．

(3) 腎機能障害患者

海外で，健康成人及び腎機能低下被験者に対する本剤の PK，安全性及び忍容性を評価することを目的とした BILA2808/RI 試験を実施した．腎機能低下の重症度に従い，本剤の曝露量の増加を認め，また半減期も同様に延長していたが，腎機能低下被験者の血漿中濃度は CIM/02/100/01 試験で精神運動機能低下を認めなかった本剤 40 mg の 7 日間反復投与後の血漿中濃度，及び国内

臨床第 I 相試験の 10055010 試験で本剤 50 mg の 14 日間反復投与後の血漿中濃度よりも低かったため，本剤の安全性に対する PK 変化は臨床的に意義のある影響ではないと考えられた．加えて，腎機能の重症度に従って有害事象が増加する傾向は認められなかった．したがって，腎機能障害患者での用量調節は不要と考えた（第 2.7.4.5.1.4 項）．

2.5.5.10　投与量，投与方法と有害事象との関連性

国内臨床第 II/III 相及び第 III 相比較試験の 2 試験（10055030 試験及び 10055050 試験）を併合し，本剤 20 mg と本剤 10 mg の有害事象の発現割合を比較した結果，全体的な有害事象の発現割合は本剤 10 mg が高かったが，それぞれ 2%以上に発現した個々の有害事象の発現割合は，本剤 20 mg と本剤 10 mg で明らかな差を認めなかった（表 2.5.5.10-1）．また，海外臨床第 II 相及び第 III 相試験の 9 試験の併合解析においても，本剤 20 mg と 10 mg の有害事象の発現割合は同程度であった（第 2.7.4.2.1.3.4 項）．

表 2.5.5.10-1　いずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象及び副作用
（国内比較試験 2 試験の併合解析）

	有害事象				副作用			
MedDRA ver.18.0	ビラスチン 20 mg 群		ビラスチン 10 mg 群		ビラスチン 20 mg 群		ビラスチン 10 mg 群	
System Organ Class	(N=356)		(N=100)		(N=356)		(N=100)	
Preferred Term	n (%)	95%CI (%)	n (%)	95%CI (%)	n (%)	95%CI (%)	n (%)	95%CI (%)
何らかの有害事象又は副作用	33(9.3)	6.5 - 12.8	24(24.0)	16.0 - 33.6	7(2.0)	0.8 - 4.0	6(6.0)	2.2 - 12.6
感染症および寄生虫症								
鼻咽頭炎	8(2.2)	1.0 - 4.4	5(5.0)	1.6 - 11.3	0(0.0)	0.0 - 1.0	0(0.0)	0.0 - 3.6
神経系障害								
頭痛	3(0.8)	0.2 - 2.4	3(3.0)	0.6 - 8.5	1(0.3)	0.0 - 1.6	0(0.0)	0.0 - 3.6
傾眠	2(0.6)	0.1 - 2.0	2(2.0)	0.2 - 7.0	2(0.6)	0.1 - 2.0	2(2.0)	0.2 - 7.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
口腔咽頭痛	0(0.0)	0.0 - 1.0	2(2.0)	0.2 - 7.0	0(0.0)	0.0 - 1.0	0(0.0)	0.0 - 3.6

解析対象集団：安全性解析対象集団
N：症例数
n(%)：発現例数，割合
第 5.3.5.3.1 項 併合解析報告書 表 6.1.2 改変

国内で，本剤（最終製剤）の食事への影響を評価した 10055070 試験で，本剤の食後投与と空腹時投与で有害事象の発現割合に明らかな差を認めなかったが，本剤は食事によりその血漿中濃度が減少することが示されたことから，空腹時投与が望ましいと考えた（第 2.7.4.5.2.1 項）．

2.5.5.11　相互作用

(1)　ケトコナゾールとの相互作用

海外で実施した本剤 20 mg 反復投与時の PK に及ぼすケトコナゾール 400 mg の影響を評価した BILA459-07 試験で，本剤とケトコナゾールを併用した結果，本剤の C_{max} 及び AUC_{0-24} がそれぞれ約 2.6 倍及び約 2 倍に増加した．しかし，各投与群で発現した有害事象及び発現頻度は類似しており，ケトコナゾールとの併用は，本剤の安全性プロファイルに影響を及ぼさないと考えた［第 2.7.4.5.3 (1)項］．

(2)　エリスロマイシンとの相互作用

海外で実施した本剤 20 mg 反復投与時の PK に及ぼすエリスロマイシン 1500 mg の影響を評価した BILA459-06 試験で，本剤とエリスロマイシンを併用した結果，本剤の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ がそれぞれ約 2.9 倍及び約 1.9 倍に増加した．また，本剤とエリスロマイシンの併用により上腹部痛及び悪心の発現頻度が増加したが，これらはエリスロマイシン単独でも発現しているため，エリスロマイシン投与による可能性が高いと考えた．よって，エリスロマイシンとの併用は，本剤の安全性プロファイルに影響を及ぼさないと考えた［第 2.7.4.5.3 (2)項］.

(3)　ジルチアゼムとの相互作用

海外で実施した本剤 20 mg 反復投与時の PK に及ぼすジルチアゼム 60 mg の影響を評価した BILA459-11 試験で，本剤とジルチアゼムを併用した結果，本剤の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ がそれぞれ約 1.5 倍及び約 1.3 倍に増加した. しかし, 各投与群で発現した有害事象の発現頻度は類似しており，ジルチアゼムとの併用は, 本剤の安全性プロファイルに影響を及ぼさないと考えた［第 2.7.4.5.3 (3)項］.

(4)　グレープフルーツジュースとの相互作用

海外で実施した本剤 20 mg 単回投与時の PK に及ぼすグレープフルーツジュースの影響を評価した BILA459-10 試験で，本剤とグレープフルーツジュースを同時摂取した結果，本剤の t_{max} は同程度の値であったが，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ がそれぞれ約 0.6 倍及び約 0.7 倍に低下し，本剤の曝露が低下することが確認された．したがって，本剤とグレープフルーツジュースの同時摂取は避けることが望ましいと考えた［第 2.7.4.5.3 (4)項］.

2.5.5.12　　有害事象の予防，軽減，管理方法

国内臨床試験で得られた安全性成績は，これまでに得られた海外で報告されている安全性成績と比べて特筆すべきものはなく，日本人に特異的な有害事象を認めなかった．また，本剤とケトコナゾール，エリスロマイシン又はジルチアゼムとの併用により，本剤の血漿中濃度が上昇するものの，本剤の安全性プロファイルに影響を及ぼさないと考えた．しかしながら，これらの薬剤との併用により本剤の血漿中濃度が上昇すること，加えて，腎機能障害患者がこれらの薬剤を併用した場合，更に本剤の血漿中濃度が上昇する可能性があり，有害事象の発現状況に影響を及ぼす可能性を否定できないことから，使用上の注意の「相互作用」の項に，本剤とこれらの薬剤を併用する際は副作用の発現に注意するよう注意喚起する必要があると考えた．なお，ケトコナゾールの経口剤は国内未承認である.

2.5.5.13　　長期投与時の安全性

国内臨床第 III 相長期投与試験の 2 試験（10055040 試験及び 10055060 試験）を併合し，本剤 20 mg を投与した患者 261 名において，本剤の 52 週投与により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はなかった．したがって，本剤を 52 週投与したときの安全性が確認された（第 2.7.4.2.1.3.3 項）.

2.5.5.14　　妊婦，産婦，授乳婦への使用

本剤は生殖･発生毒性及び遺伝毒性はいずれも陰性であり, 催奇形性も認めていない. しかし, ラットで胎盤及び胎児に移行することが確認されており，妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため，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が望ましいと考えた．また，本剤は乳汁中へ移行することが確認されているため，本剤投与中は授乳を避けることが望ましいと考えた（第 2.7.4.5.4 項）.

2.5.5.15 過量投与に対する反応

海外で実施した臨床第 I 相臨床試験（BILA459-08 試験）で，本剤の推奨用量（20 mg）の 10～11 倍の用量（220 mg 単回又は 200 mg/日 7 日間反復投与）を投与した結果，本剤の有害事象の頻度はプラセボの 2 倍に及んだ．また，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．本剤に対する解毒剤は知られていないため，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必要があると考えた（第 2.7.4.5.5 項）．

2.5.5.16 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象に関する情報はない．

2.5.5.17 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤 50 mg までを投与した国内臨床第 I 相試験 10055010 試験では，投与量が増加した場合でも，精神神経機能（認知機能，眠気）への影響をほとんど認めなかった．また，国内臨床第 II/III 相及び第 III 相比較試験である 10055030 試験及び 10055050 試験を併合し，本剤 20 mg で発現した頭痛，めまい［基本語（PT）名に「めまい」を含む有害事象を含む］，傾眠の発現割合及びその程度は，いずれもプラセボ及びフェキソフェナジン塩酸塩 120 mg と同程度であった．

加えて，海外では本剤の精神運動機能及び中枢神経系への影響を確認するために以下の試験を実施し，本剤投与後でも，各機能に影響はないことが示されている．

- 本剤の自動車運転能力への影響を評価した BILA2707/UMA 試験で，本剤 20 及び 40 mg の単回投与及び 8 日間反復投与による運転能力については，プラセボとの差は認めず，影響はないことが示された．
- 本剤の中枢神経系への影響を評価した CIM/02/100/01 試験では，本剤 20 及び 40 mg での精神運動機能の障害の程度は，プラセボと同程度であった．
- 脳内におけるヒスタミン H_1 受容体の占拠率を評価した BILA3111/PET 試験では，本剤 20 mg を投与した場合でも脳内への移行はほとんどないことが示された．
- 本剤 20 mg とアルコールとの併用による影響を評価した CIM/04/100/07 試験やロラゼパムとの併用による影響を評価した CIM/06/100/01 試験では，アルコール又はロラゼパムとの併用により，本剤の中枢神経抑制作用は増強されないことが示された．

以上のことから，本剤 20 mg の精神運動機能及び中枢神経に対する影響は認められず，自動車運転及び機械操作に対する注意は不要であると考えた（第 2.7.4.5.8 項）．

2.5.5.18 世界における市販後使用経験

本剤は 2010 年 9 月 8 日に欧州で承認され，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．第 7 回 PSUR/ PBRER（調査単位期間：2014 年 3 月 8 日～2015 年 3 月 7 日）によると，欧州での販売以降，本剤は[redacted]パッケージ出荷された．平均投与期間を[redacted]週間と仮定した場合，本剤の推定投与患者数は[redacted]名であった．海外市販後で報告された副作用は，頭痛が 88 件（重篤：4 件，非重篤：84 件），適応外使用が 78 件（重篤：13 件，非重篤：65 件），傾眠が 68 件（重篤：5 件，非重篤：63 件），浮動性めまいが 58 件（重篤：4 件，非重篤：54 件），悪心が 50 件（重篤：1 件，非重篤：49 件）の順であった（第 2.7.4.6 項）．

2.5.5.19 安全性の結論

通年性又は季節性アレルギー性鼻炎患者，慢性蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒患者を対象に，本剤 20 mg を 1 日 1 回，最長 52 週間継続投与したときの安全性を検討した結果は以下のとおりであった．

- 本剤 20 mg を投与した患者 675 名で，何らかの有害事象が 32.1%（217/675 名）に発現し，このうち 2%以上に発現した有害事象は鼻咽頭炎 12.1%（82/675 名）及び季節性アレルギー5.2%（35/675 名）であり，その程度はいずれも軽度又は中等度であった．また，何らかの副作用が 2.4%（16/675 名）に発現し，このうち 2%以上に発現した副作用はなかった．なお，最も多く発現した副作用は傾眠 0.6%（4/675 名）であり，その程度は軽度であった．
- 本剤 20 mg での有害事象及び副作用の発現状況はプラセボ及びフェキソフェナジン塩酸塩と比較した結果，プラセボと差を認めず，フェキソフェナジン塩酸塩と同程度であった．また，プラセボ及びフェキソフェナジン塩酸塩と比較して特異的に多く発現した中等度の有害事象はなかった．
- 本剤 20 mg で 52 週間の投与継続により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はなかった．
- 季節性及び通年性アレルギー性鼻炎患者と慢性蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒患者の各対象疾患で，特異的に多く発現した有害事象はなく，臨床的に問題となる違いは認めなかった．
- 国内臨床試験中の死亡例は認めなかった．重篤な有害事象を発現した患者を本剤 20 mg 投与後に 4 名 4 件（腺筋症，網膜剥離，腰椎骨折及び子宮頚部上皮異形成が各 1 名）に認めたが，いずれも治験責任医師は本剤との因果関係を否定した．また，有害事象のために中止した患者が，本剤 10 mg 投与後に 1 名 1 件（軽度の鼻咽頭炎），本剤 20 mg 投与後に 4 名 4 件（中等度の口腔咽頭痛，湿疹，喘息及び胃腸炎）認められたが，いずれも治験責任医師により本剤との因果関係は否定された．なお，海外臨床試験で重篤な有害事象や中止に至った有害事象が認められたが，いずれも臨床的に問題となるものではなかった．
- 本剤 20 mg が心室再分極に対して影響を及ぼさないことが示された．
- 本剤 20 mg が精神運動機能及び中枢神経系に対して影響を及ぼさないことが示された．
- 本剤 10 mg を投与した患者 100 名で，最も多く発現した有害事象は鼻咽頭炎 5.0%（5/100 名）であり，その程度は軽度又は中等度であった．また，最も多く発現した副作用は傾眠 2.0%（2/100 名）であったが，いずれも軽度であった．本剤 10 mg は本剤 20 mg に比べて全体的な有害事象の発現割合は高かったが，本剤 10 mg で最も多く発現した副作用の傾眠の程度はいずれも軽度であり，本剤 10 mg の安全性も本剤 20 mg と同様に問題はなかった．
- 国内臨床試験で得られた安全性成績は，これまでに得られた海外で報告されている安全性成績と比べて特筆すべきものはなく，日本人に特異的な有害事象は認めなかった．

以上より，アレルギー性鼻炎，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，今回申請する本剤 20 mg を 1 日 1 回投与することによる，安全性上の問題はないと考えた．

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

2.5.6.1.1 アレルギー性鼻炎に対する有効性

国内の季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）患者を対象に，プラセボを対照とした臨床第 II 相試験（10055020 試験）を実施した結果，本剤 20 mg（花粉曝露開始 1 時間後に単回経口投与）の有効性（治療効果と効果の持続性）が確認できた．本剤 20 mg は陽性対照薬であるフェキソフェナジン塩酸塩 60 mg と比べ，主要評価項目である Day 1 の TNSS を含め，T3NSS 及びくしゃみスコアの合計を有意に改善した. 副次評価項目として設定した効果発現時間でも, 本剤 20 mg は，フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg に比べ，TNSS 及び鼻 4 症状（鼻汁，くしゃみ，鼻閉，鼻のかゆみ）すべてにおいて効果発現が早かった．また，本剤 20 mg（1 日 1 回投与）はプラセボと比較して，Day 2 の TNSS の合計を有意に改善するとともに，フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg 1 日 2 回投与と同程度の効果持続性を示した.

国内の通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に，プラセボを対照とした臨床第 III 相試験（10055030 試験）を実施した結果，本剤 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が検証され，参照薬である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 20 mg はプラセボと比較して，初回投与後 1 時間から TNSS を有意に改善した．また，投与初日（Day 1）において，本剤 20 mg はプラセボと比較して TNSS を有意に改善するとともに，本剤はフェキソフェナジン塩酸塩 60 mg 1 日 2 回投与と比較して，TNSS を有意に改善した.

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，非盲検の臨床第 III 相長期投与試験（10055040 試験）を実施した結果，本剤 20 mg 1 日 1 回投与は，投与後早期から鼻・眼症状を改善し，有効性評価期間（通年性アレルギー性鼻炎：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.

また，海外臨床試験成績より，季節性アレルギー性鼻炎患者を対象に，プラセボを対照とした臨床第 III 相試験（BILA1003/RAE 試験，BILA1704/RAE 試験）を実施した結果，本剤 20 mg（1 日 1 回 14 日間反復投与）のプラセボに対する有効性が確認され，陽性対照薬であるセチリジン塩酸塩 10 mg（1 日 1 回投与）やデスロラタジン 5 mg（1 日 1 回投与）（国内未承認）と同程度の有効性を示した.

以上のことから，本剤はアレルギー性鼻炎に対し，1 日 1 回 20 mg 投与で速効性かつ持続性を有する有用性の高い薬剤として期待される.

2.5.6.1.2 蕁麻疹，皮膚疾患（湿疹・皮膚炎，痒疹，皮膚そう痒症）に伴うそう痒に対する有効性

国内の慢性蕁麻疹患者を対象に，プラセボを対照とした臨床第 II/III 相試験（10055050 試験）を実施した結果, 本剤 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が検証された．また，本剤 20 mg はプラセボに対し，投与後早期（Day 1）から蕁麻疹症状（発斑，かゆみ）を有意に改善するとともに，QOL も有意に改善した.

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，非盲検の臨床第 III 相長期投与試験（10055060 試験）を実施した結果，本剤 20 mg 1 日 1 回

投与は，投与後早期から蕁麻疹症状（発斑，かゆみ）又はそう痒症状（湿疹・皮膚炎及び痒疹については，皮疹の状態も）及び QOL を改善し，投与期間中その効果は減弱することなく持続した．

また，海外臨床試験成績より，慢性蕁麻疹患者を対象に，プラセボを対照とした臨床第 III 相試験（BILA2006/UCI 試験）を実施した結果，本剤 20 mg（1 日 1 回 28 日間反復投与）のプラセボに対する有効性が確認され，陽性対照薬であるレボセチリジン塩酸塩 5 mg（1 日 1 回投与）と同程度の有効性を示した．

以上のことから，本剤は蕁麻疹及び皮膚疾患（湿疹・皮膚炎，痒疹，皮膚そう痒症）に伴うそう痒に対し，1 日 1 回 20 mg 投与で速効性かつ持続性を有する有用性の高い薬剤として期待される．

2.5.6.1.3　　ベネフィットの要約

(1) 1 日 1 回 20 mg の用法・用量で，アレルギー性鼻炎，慢性蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒に対して有効である．

- 通年性アレルギー性鼻炎において，本剤 20 mg 1 日 1 回投与のプラセボに対する優越性が検証され，フェキソフェナジン塩酸塩 120 mg（1 回 60 mg，1 日 2 回投与）と同程度の有効性を示した．
- 通年性アレルギー性鼻炎において，本剤 20 mg はプラセボと比較して，眼症状（眼のかゆみ）を有意に改善した．
- スギ花粉曝露室を用いた曝露試験で，本剤 20 mg はプラセボと比較して眼症状（目のかゆみ，涙目）を有意に改善した．
- 通年性アレルギー性鼻炎及び季節性アレルギー性鼻炎において，本剤 20 mg 1 日 1 回投与は投与 1～3 日目の早期からベースラインに比べて，鼻症状を有意に改善した．
- 通年性アレルギー性鼻炎及び季節性アレルギー性鼻炎のいずれも，本剤 20 mg は投与 1～3 日目の早期からベースラインに比べて，眼症状（眼のかゆみ，流涙）を有意に改善した．
- 慢性蕁麻疹において，本剤 20 mg 1 日 1 回投与のプラセボに対する優越性が検証された．
- 慢性蕁麻疹において，本剤 20 mg はプラセボと比較して，QOL を有意に改善した．
- 皮膚疾患に伴うそう痒において，本剤 20 mg 1 日 1 回投与は投与 1～3 日目の早期からベースラインに比べて，そう痒症状を有意に改善した．
- 湿疹・皮膚炎及び痒疹において，ベースラインに比べて皮疹の状態（湿疹・皮膚炎，痒疹のみ）を有意に改善した．
- 慢性蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒に対して，本剤 20 mg は，痒疹群の 2 週時を除き，ベースラインに比べて QOL を改善した．
- 海外臨床試験において，本剤 20 mg 1 日 1 回投与は，季節性アレルギー性鼻炎ではセチリジン塩酸塩 10 mg（1 日 1 回投与）及びデスロラタジン 5 mg（1 日 1 回投与）（国内未承認）と同程度の有効性を示し，慢性蕁麻疹ではレボセチリジン塩酸塩 5 mg（1 日 1 回投与）と同程度の有効性を示した．

(2) 速効性があり，効果が持続する．

- スギ花粉曝露室を用いた曝露試験で，本剤 20 mg 単回投与の鼻症状に対する効果発現は，投与後 45 分であり，フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg 単回投与（効果発現：投与後 1 時間）より効果発現が早く，その効果は少なくとも 26 時間持続した．

- 通年性アレルギー性鼻炎の鼻症状に対する本剤 20 mg の効果発現は，投与後 1 時間であった．また，投与初日では，フェキソフェナジン塩酸塩 120 mg（1 回 60 mg，1 日 2 回投与）と比較して，鼻症状を有意に改善した．
- 通年性アレルギー性鼻炎及び季節性アレルギー性鼻炎のいずれも，本剤 20 mg は投与 1～3 日目の早期からベースラインに比べて，鼻症状を有意に改善し，その効果は減弱することなく持続した．
- 慢性蕁麻疹において，本剤 20 mg はプラセボと比較して，投与初日から蕁麻疹症状を有意に改善した．
- 慢性蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒のいずれも，本剤 20 mg は投与 1～3 日目の早期からベースラインに比べて蕁麻疹症状及び皮膚疾患に伴うそう痒症状を有意に改善し，その効果は減弱することなく持続した．

(3) 副作用（眠気，作業効率の低下など）が少ない．
- 国内臨床試験より，本剤の有害事象及び副作用の発現割合は，プラセボと差を認めず，用量依存傾向も認めなかった．また，神経系障害に分類される有害事象及び副作用の発現割合も，プラセボと差を認めなかった．
- 国内臨床試験より，本剤 20 mg 投与後，最も多く発現した副作用は傾眠 0.6%（4/675 名）であった．

(4) 長期投与ができる．
- 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した．
- 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した．
- 本剤 20 mg の 52 週間投与により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はなかった．

(5) 本剤は 1 日 1 回投与で，服薬コンプライアンスに優れる．

(6) 脳内移行がほとんどない．
- 本剤 20 mg の脳内ヒスタミン H_1RO の平均値±SD は−3.92±14.39%，ヒドロキシジン 25 mg では 53.95±14.13%であり，脳内ヒスタミン H_1RO はほぼゼロであった．

(7) 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．
- ［^{14}C］-ビラスチン 20 mg を単回経口投与し，マスバランスを検討した結果，本剤のほとんどは未変化体として尿中及び糞中に排泄された．

(8) 薬物代謝酵素（CYP）の阻害及び誘導作用を有さない．
- *In vitro* 試験により本剤の薬物相互作用について検討した結果，本剤は CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A の阻害作用はなく，また，CYP1A2，CYP2B6，CYP3A4 又は多剤耐性タンパク（MDR1）の酵素誘導も認められなかった．

(9) 腎機能低下患者又は肝機能低下患者において，用量調節の必要がない．

- 主排泄経路が尿排泄である.
- 海外臨床第 I 相試験で，腎機能低下患者を対象に，本剤 20 mg の PK を比較した結果，腎機能低下の重症度が高くなるにつれ血漿中濃度は有意に増加した．しかし，中等度及び重度腎機能低下患者の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，精神運動機能低下が認められなかった 40 mg の 7 日間反復投与後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$（海外臨床第 I 相試験：CIM/02/100/01 試験）並びに忍容性が確認されている 50 mg の 14 日間反復投与後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$（国内臨床第 I 相試験：10055010 試験）より低く，これらのパラメータの最大値もこれら臨床第 I 相試験の最大値を超えなかった.
- 肝機能がすべて消失し，重度腎機能低下患者と同程度のクリアランスを有する重度肝機能低下患者の場合においても，その C_{max} 及び AUC は忍容性が確認されている投与量における値を超えることはないと推察された.

(10) 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.

- 国内臨床試験結果より，臨床的に問題となる QTc 間隔の変動や異常を認めず，QTc 延長に関わる有害事象も認めなかった.
- 海外臨床第 I 相試験で，本剤 20 mg 及び 100 mg の心室再分極への影響は認めなかった．また，本剤 20 mg とケトコナゾール，エリスロマイシンあるいはジルチアゼム併用時に本剤の血漿中濃度は増加するものの，臨床的に重要な QTc への影響はなかった.

(11) 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.

- 海外臨床第 I 相試験で，精神運動機能検査及び鎮静作用に関する指標を用いた評価より，本剤 20 mg はプラセボと差を認めなかった.
- 海外臨床第 I 相試験で，精神運動機能検査及び心的状態の質問票を用いた評価より，アルコール＋本剤 20 mg はアルコール＋プラセボと差を認めなかった.
- 海外臨床第 I 相試験で，精神運動機能検査及び質問票を用いた評価より，ロラゼパム 3 mg ＋本剤 20 mg はロラゼパム 3 mg 単独投与と差を認めなかった.
- 国内臨床試験より，健康成人男性を対象として DSST を用いた精神運動機能検査及び stanford sleep scale を用いた眠気評価より，精神神経機能への影響を検討した結果，プラセボと比較して DSST スコアが有意に低下した時点があったものの，用量依存性を認めなかった.

(12) 自動車運転に影響しない.

- 海外臨床第 I 相試験で，本剤 20 及び 40 mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときの自動車運転能に及ぼす影響を検討した結果，側線からのずれ及び運転速度のばらつきに加えて，VAS を用いた評価より，本剤 20 mg 及び 40 mg はプラセボと差を認めなかった.

2.5.6.2　リスク

本剤 20 mg を投与した患者で得られた安全性は，プラセボと差を認めず，フェキソフェナジン塩酸塩 120 mg と同程度であることが明らかであり，その忍容性は 52 週間継続投与した場合でも変わることはなかった．また，国内外の臨床試験で本剤が QT/QTc 間隔に影響を及ぼすことを示すデータは得られず，本剤が心室再分極へ及ぼす影響は認められなかった．加えて，本剤 20 mg が精神運動機能及び中枢神経系に対しても影響を及ぼさないことは，国内臨床試験に加えて海外臨床試験結果から明らかであると考えている．したがって，本剤で懸念する本剤のリスクはない

と考えているが，市販後での対象となる患者を考慮した場合，国内臨床試験で，本剤 20 mg を投与した 65 歳以上の患者は 24 名と限られていたことから，高齢者での情報は継続して収集する必要があると考え，重要な不足情報に設定した．

2.5.6.3　ベネフィットとリスクに関する結論

本剤は，アレルギー性鼻炎，蕁麻疹及び皮膚疾患（湿疹・皮膚炎，痒疹，皮膚そう痒症）に伴うそう痒に対し，1 日 1 回 20 mg 投与で速効性かつ持続性を有する有用性の高い薬剤として期待される．また，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ると考えた．

2.5.7　参考文献

1. Simons FE. Advances in H_1-antihistamines. N Engl J Med. 2004;351:2203-2217.（第 5.4.19 項）
2. 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）
3. 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）
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－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. 8-12.（第 5.4.3 項）
5. 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）
6. 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）
7. 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）
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．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）
9. 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）
10. 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.（第 5.4.20 項）
11. 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. 106-109.（第 5.4.8 項）
12. 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）
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, 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.（第 5.4.13 項）
15. Chen C, Hanson E, Watson JW, Lee JS. P-glycoprotein limits the brain penetration of nonsedating but not sedating H1-antagonists. Drug Metab Dispos. 2003;31:312-318.（第 5.4.21 項）
16. 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）
17. 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）
18. 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.（第 5.4.16 項）
19. 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）
20. 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）
21. 瀧川雅浩，岩月啓氏，島田眞路，戸倉新樹，古川福実．瘙痒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）
22. 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）
23. 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.（第 5.4.22 項）
24. 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.（第 5.4.23 項）
25. Scaglione F. Safety profile of bilastine: 2nd generation h1-antihistamines. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012;16:1999-2005.（第 5.4.24 項）
26. 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.（第 5.4.25 項）
27. 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.（第 5.4.26 項）
28. 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.（第 5.4.27 項）
29. 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.（第 5.4.28 項）

30. 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.（第 5.4.29 項）
31. 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.（第 5.4.30 項）
32. 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.（第 5.4.31 項）
33. 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.（第 5.4.32 項）
34. 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.（第 5.4.33 項）
35. 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.（第 5.4.34 項）
36. 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.（第 5.4.35 項）
37. 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 urticarial. Allergy. 2009;64:1417-1426.（第 5.4.36 項）
38. 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.（第 5.4.37 項）
39. [redacted]
40. 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.（第 5.4.39 項）
41. 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.（第 5.4.40 項）
42. 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.（第 5.4.41 項）
43. 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.（第 5.4.42 項）

44. Chaikin P, Gillen MS, Malik M, Pentikis H, Rhodes GR, Roberts DJ. Co-administration of ketoconazole with H1-antagonists ebastine and loratadine in healthy subjects: pharmacokinetic and pharmacodynamic effects. Br J Clin Pharmacol. 2005;59:346-354.（第 5.4.43 項）
45. 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.（第 5.4.44 項）
46. 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.（第 5.4.45 項）
47. 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.（第 5.4.46 項）
48. 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. 17-32.（第 5.4.3 項）
49. 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．新薬と臨牀．2012;61:2208-2216.（第 5.4.47 項）
50. 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.（第 5.4.48 項）
51. 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.（第 5.4.49 項）
52. 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.（第 5.4.50 項）
53. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis. October 2004.（第 5.4.51 項）
54. 石川哮，宗信夫，熊井惠美，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.（第 5.4.52 項）
55. 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－スコア化の試み－. アレルギーの領域．1997;4:97-102.（第 5.4.53 項）
56. 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/. Acceced August 12, 2015.（第 5.4.54 項）
57. 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－プラセボを対照薬とした多施設二重盲検比較試験－．臨床医薬. 2002;18:501-519.（第 5.4.55 項）
58. 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．（第 5.4.56 項）
59. 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）
60. Weisshaar E, Kucenic MJ, Fleischer AB Jr. Pruritus: a review. Acta Derm Venereol. 2003; Suppl 213:5-32.（第 5.4.58 項）