# ビラノア錠 20 mg

# 第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

# 2.6.4　薬物動態試験の概要文

# 大鵬薬品工業株式会社

# 目次

**目次 ..... 2**
**略号一覧表 ..... 4**
2.6.4 薬物動態試験の概要文 ..... 6
2.6.4.1 まとめ ..... 6
2.6.4.2 分析法 ..... 7
2.6.4.2.1 生物分析法 ..... 7
2.6.4.2.2 ［$^{14}$C］-ビラスチン ..... 8
2.6.4.3 吸収 ..... 9
2.6.4.3.1 静脈内投与後の薬物動態 ..... 9
2.6.4.3.2 経口投与後の薬物動態 ..... 10
2.6.4.3.3 異なる結晶形を経口投与時の薬物動態（ラット） ..... 12
2.6.4.4 分布 ..... 12
2.6.4.4.1 組織分布 ..... 12
2.6.4.4.2 血漿蛋白結合 ..... 15
2.6.4.5 代謝（動物種間の比較） ..... 16
2.6.4.5.1 *In vitro* 代謝 ..... 16
2.6.4.5.2 *In vivo* 代謝 ..... 17
2.6.4.6 排泄 ..... 19
2.6.4.6.1 尿中排泄 ..... 19
2.6.4.6.2 糞中排泄 ..... 20
2.6.4.6.3 ラットでの［$^{14}$C］-ビラスチン単回経口投与後の排泄 ..... 20
2.6.4.6.4 イヌでの［$^{14}$C］-ビラスチン単回経口投与後の排泄 ..... 21
2.6.4.6.5 ラットでの乳汁中排泄 ..... 22
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 ..... 23
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 ..... 24
2.6.4.9 考察及び結論 ..... 24
2.6.4.10 図表 ..... 26

## 図一覧

図 2.6.4.2.1-1 ビラスチン（$C_{28}H_{37}N_3O_3$）の化学構造 ..... 7
図 2.6.4.2.2-1 ［$^{14}$C］-ビラスチン ..... 9
図 2.6.4.5.2.2-1 ラット及びイヌでのビラスチンの推定代謝経路 ..... 19
図 2.6.4.6.3-1 ラットに［$^{14}$C］-ビラスチン 275 mg/kg 単回経口投与後の尿及び糞中放射能排泄率 ..... 21
図 2.6.4.6.3-2 ラットに［$^{14}$C］-ビラスチン 275 mg/kg 単回経口投与後の胆汁中放射能排泄率 ..... 21
図 2.6.4.6.4-1 イヌに［$^{14}$C］-ビラスチン 40 mg/kg 単回経口投与後の尿及び糞中放射能排泄率 ..... 22

図 2.6.4.6.5-1 ラットに［$^{14}$C］-ビラスチン 20 mg/kg 単回経口投与後の乳汁排泄..23

**表一覧**

表 2.6.4.2.1-1 各種マトリックス中ビラスチン分析法の概要 .....8
表 2.6.4.3.1-1 ラット及びイヌにビラスチンを単回静脈内投与した際の薬物速度論的パラメータ .....10
表 2.6.4.3.2.1-1 ラットにビラスチンを単回経口投与した際の薬物速度論的パラメータ .....10
表 2.6.4.3.2.1-2 ラットにビラスチンを単回経口投与した際のバイオアベイラビリティ .....11
表 2.6.4.3.2.2-1 イヌにビラスチンを単回経口投与した際の薬物速度論的パラメータ .....11
表 2.6.4.3.2.2-2 イヌにビラスチンを単回経口投与した際のバイオアベイラビリティ .....12
表 2.6.4.3.3-1 ラットに異なる結晶形のビラスチンを経口投与した際の薬物速度論的パラメータ 12
表 2.6.4.4.1.2-1 ［$^{14}$C］-ビラスチン単回経口投与後のラットでの総放射能の組織分布 .....14
表 2.6.4.4.1.3-1 ［$^{14}$C］-ビラスチン単回経口投与後の妊娠ラットでの胎盤及び胎児組織中放射能濃度 .....15
表 2.6.4.4.2-1 ビラスチンの血漿蛋白結合率 .....15
表 2.6.4.5.1.3-1 ビラスチンの *in vitro* 代謝 .....17
表 2.6.4.5.2.1-1 雄性 Wistar ラットにビラスチン 10 mg/kg を異なる投与経路で投与した際の薬物速度論的パラメータ .....17
表 2.6.4.6.1-1 ラットでのビラスチンの尿中排泄率 .....20
表 2.6.4.6.5-1 ラットに［$^{14}$C］-ビラスチン 20 mg/kg 単回経口投与後の血漿及び乳汁中放射能の薬物速度論的パラメータ .....23
表 2.6.4.7-1 Valspodar 前投与群及び溶媒投与コントロール群でのビラスチンの薬物速度論的パラメータ .....24

# 略号一覧表

| 略号 | 内容 |
|---|---|
| AUC | area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| $AUC_{0\text{-}inf}$ | 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 |
| $AUC_{0\text{-}t}$ | 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 |
| $AUC_{0\text{-}6}$ | area under the plasma concentration-time curve from time zero to 6 hr：投与 0 時間から 6 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| $AUC_{0\text{-}24}$ | 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 |
| $AUC_{normalized}$ | dose normalized area under the plasma concentration-time curve：用量で補正した血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| α | elimination rate constant of α phase：α 相の消失速度定数 |
| β | elimination rate constant of β phase：β 相の消失速度定数 |
| BA | bioavailability：バイオアベイラビリティ |
| BLQ | below the limit of quantification：定量下限値未満 |
| CL | total clearance：全身クリアランス |
| $C_{max}$ | maximum plasma concentration：最高血漿中濃度 |
| HPLC | high performance liquid chromatography：高速液体クロマトグラフィー |
| HPLC/DAD | high performance liquid chromatography with a diode-array detector：多波長検出装置付き高速液体クロマトグラフィー |
| $K_{10}$ | elimination rate constant：消失速度定数 |
| $K_{12}$ | transfer rate constant of compartment-1 to compartment-2：コンパートメント-1 からコンパートメント-2 への移行速度定数 |
| $K_{21}$ | transfer rate constant of compartment-2 to compartment-1：コンパートメント-2 からコンパートメント-1 への移行速度定数 |
| LC/MS/MS | liquid chromatography/tandem mass spectrometry：高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 |
| LC-RFD-MS | liquid chromatography/tandem mass spectrometry coupled to a radioflow detector：放射能検出器付き高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 |
| NC | not calculated：計算不能 |
| ND | not detected：未検出 |
| P-gp | p-glycoprotein：P-糖タンパク |
| PK | pharmacokinetic(s)：薬物動態 |
| T/B | tissue / blood concentration ratio：組織/血液中濃度比 |
| $t_{1/2}$ | apparent elimination half-life：見かけの消失半減期 |

| | |
|---|---|
| $t_{1/2\alpha}$ | apparent elimination half-life at α phase：α 相の見かけの消失半減期 |
| $t_{1/2\beta}$ | apparent elimination half-life at β phase：β 相の見かけの消失半減期 |
| $t_{lag}$ | absorption lag time：吸収時のラグタイム |
| $t_{max}$ | time to reach the maximum drug concentration：最高血漿中濃度到達時間 |
| $V_{\beta}$ | volume of distribution based on β-phase：β 相の分布容積 |
| $V_c$ | volume of distribution of central compartment : 中央コンパートメントの分布容積 |

※F-96221-BM 又は Bilastine はいずれもビラスチンを指す.

各試験報告書中の F-96221-BM 又は F-96221-BM1 はいずれもビラスチンを指す.

# 2.6.4　薬物動態試験の概要文

## 2.6.4.1　まとめ

ビラスチンをラット及びイヌに単回経口投与及び単回静脈内投与し薬物動態を検討した．

ラット及びイヌを用いて単回経口投与後のビラスチンの吸収を検討した．ビラスチンは速やかに吸収され，両種ともに投与 10 分以内に血漿中に検出された．50 mg/kg 以下の複数の用量で最高血漿中濃度到達時間（$t_{max}$）はラットで 0.21～0.42 時間，イヌで 1.38～2.13 時間であった．イヌでの経口投与後のビラスチンのバイオアベイラビリティ（BA）は 42%～69%であり，ラット（25%～61%）に比べてわずかに高かった．イヌに経口投与したときのビラスチンの血漿中濃度は，検討した用量範囲において用量依存的に上昇したが，ラットでは用量依存的な血漿中濃度の上昇は確認できなかった．ラットにビラスチンの[redacted]結晶形又は異なる結晶形[redacted]を 10 mg/kg の用量で経口投与した場合，薬物速度論的パラメータに有意な差を認めなかった．

ラットに $^{14}C$ で標識したビラスチン（[$^{14}C$]-ビラスチン）を 20 mg/kg の用量で単回経口投与したときの放射能の組織分布を評価した．経口投与した場合，アルビノラット及び有色ラットのいずれも，血液中放射能濃度よりも高く分布した組織は肝臓及び腎臓など一部で，大部分の組織の放射能濃度は低く推移した．有色ラットのブドウ膜及び眼球を除き，組織中放射能の消失は速やかであった．いずれの検討でも，脳及び脊髄に放射能は検出されなかったか，検出されてもわずかであり，脳への移行性は低いと考えられた．また，放射能の血液胎盤関門の通過はわずかであり，胎児組織中放射能は投与後 24 時間には消失した．ヒトにおけるビラスチンの血漿蛋白結合率は 0.2～1 μg/mL の濃度範囲［ヒトに 20 mg 経口投与時の最高血漿中濃度（$C_{max}$）＝約 0.27 μg/mL，表 2.7.2.2.2.1.1-1］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．

ラット，ウサギ及びイヌの肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験でビラスチンの代謝を評価した．その結果，ラット及びイヌの肝ミクロソーム存在下で 2 時間インキュベートした場合ビラスチンの濃度がわずかに低下し，ウサギの肝ミクロソームでは濃度の低下を認めなかった．このことから，ラット，ウサギ及びイヌの肝ミクロソームのいずれの存在下でもビラスチンはほとんど又はまったく代謝されないことが示された．ビラスチンの肝代謝での種差を検討するために，[$^{14}C$]-ビラスチンを用いてラット及びイヌの肝細胞における *in vitro* 代謝試験を実施した．いずれのインキュベーションでも［$^{14}C$］-ビラスチンの割合（%）に経時的な変化を認めず，検討した動物種では［$^{14}C$］-ビラスチンは代謝されなかった．以上のことから，［$^{14}C$］-ビラスチンはこの *in vitro* 試験系で代謝的に安定であった．

また，肝臓及び肺での代謝を検討するため，ラットにビラスチンを 10 mg/kg の用量で動脈内，静脈内及び門脈内に単回投与した後の薬物速度論的パラメータを比較した結果，肝臓及び肺においてビラスチンは代謝されないことが明らかとなった．

［$^{14}C$］-ビラスチンをラット及びイヌに単回経口投与し，尿，糞，胆汁及び血漿中に存在する代謝物を検討した結果，ラット及びイヌの尿，糞及び血漿中には主として未変化体が存在した．ラットの胆汁中には主として 2 種の水酸化体のグルクロン酸抱合体が存在し，未変化体及び水酸化体も推定された．［$^{14}C$］-ビラスチンを経口投与したときの代謝は，ラットとイヌで類似していた．ラット及びイヌにおいてビラスチンは，水酸化，水酸化体のグルクロン酸抱合化，脱エチル化，直接抱合化又は開裂後に抱合化される過程により代謝されると推定された．

ラットを用いて，ビラスチンの単回経口投与後及び単回静脈内投与後の未変化体の尿中及び糞中排泄率を検討した．ビラスチンの平均尿中排泄率は，10 mg/kg 静脈内投与で 4.98%，10 mg/kg 経口投与で 1.04%，20 mg/kg 経口投与で 1.64%であった．尿試料の酵素的加水分解処理を行ってもビラスチンの増加を認めなかったことから，ビラスチンのグルクロン酸抱合体は尿中に存在しないことが判明した．経口投与又は静脈内投与後の未変化体の平均糞中排泄率は，投与後 96 時間までにそれぞれ 47.73%及び 27.51%であり，いずれの投与経路でも主排泄経路は糞中排泄であった．ラット糞中にビラスチンのグルクロン酸抱合体は検出されなかった．

ラットに［$^{14}$C］-ビラスチンを単回経口投与し，放射能の尿及び糞中排泄を検討した．その結果，投与された放射能の大部分は糞中に排泄され，168 時間までの平均糞中放射能排泄率は 83.5%，尿中排泄率は低く 12.3%であった．24 時間までの総放射能排泄率は約 93%であり，排泄は速やかであった．胆管にカニューレを施したラットに［$^{14}$C］-ビラスチンを単回経口投与し，放射能の胆汁排泄を検討した．48 時間までの胆汁排泄及び尿排泄はそれぞれ 16.7%及び 7.48%であった．これらの結果から，投与された［$^{14}$C］-ビラスチンに由来する総放射能の排泄は速やかであり，投与放射能の大部分（無処置ラットでは約 93%，胆管にカニュレーションを施したラットでは約 96%）は投与後 24 時間以内に排泄され，投与 168 時間までに体内からほぼ消失した．この結果から，ラットでの経口投与後の吸収率は約 24%以上と推定された．

イヌに［$^{14}$C］-ビラスチンを 40 mg/kg の用量で単回経口投与し，放射能の尿及び糞中排泄を検討した．投与後 168 時間までに 92.6%が糞中に排泄され，尿中放射能排泄率は 3.8%であった．投与量の約 93%が 48 時間以内に排泄された．

授乳ラットに［$^{14}$C］-ビラスチンを 20 mg/kg で単回経口投与し放射能の乳汁中排泄を検討した．その結果，乳汁中に放射能の移行を認め，乳汁中放射能濃度は投与後 0.5 時間で最も高い値を示した後，血漿中放射能濃度と並行に消失した．乳汁中放射能は血漿中放射能よりも低く推移し，投与後 24 時間では血漿及び乳汁ともに検出限界以下となった．

ラットにおいて阻害剤を用いた検討から，ビラスチンはラット P-糖タンパク（P-gp）の基質であることが示唆された．

## 2.6.4.2　分析法

### 2.6.4.2.1　生物分析法

ビラスチン（Bilastine）の化学名（JAN）は，
2-[4-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]piperidin-1-yl}ethyl)phenyl]-2-methylpropanoic acid
であり，分子量は 463.61 である．ビラスチンの化学構造を図 2.6.4.2.1-1 に示した．

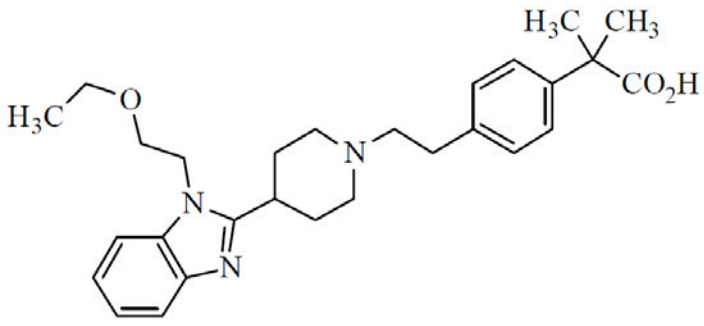



図 2.6.4.2.1-1　ビラスチン（$C_{28}H_{37}N_3O_3$）の化学構造

非臨床試験において，ラットの血漿，尿及び糞，マウス，イヌ及びウサギの血漿中のビラスチンは高速液体クロマトグラフィー（HPLC）/蛍光検出法を用いて測定した．基本的な操作は，内標準である F-91506-RR 溶液を加えた血漿サンプルに硫酸亜鉛溶液を添加して除タンパクし，その遠心上清をフィルターろ過後 HPLC にてビラスチンを分離し蛍光吸収にて検出・定量する方法である．HPLC は，アミド $C_{16}$ を充填したカラムを用い，リン酸緩衝液（pH=4.0）とアセトニトリルのステップワイズグラディエントによりビラスチンを分離・溶出させる条件である．この HPLC/蛍光検出法は表 2.6.4.2.1-1 に示した試験によりバリデート済みである．

**表 2.6.4.2.1-1　各種マトリックス中ビラスチン分析法の概要**

| Validation Number | Matrix | Method | Lower Limit of Quantification | Non-clinical Studies in which the method was used | Module No. |
|---|---|---|---|---|---|
| [redacted]06 | Rat plasma | HPLC / Fluorescence | 100.4 ng/mL (50 µL plasma) | [redacted]10 (4.2.2.2.1)<br>[redacted]08 (4.2.2.3.2) | 4 2 2 1 1 |
| Annex I [redacted]06 | Rat plasma | HPLC / Fluorescence | 16 ng/mL (100 µL plasma) | | 4 2 2 1 1 |
| Annex II [redacted]06 | Mouse plasma | HPLC / Fluorescence | 0.250 µg/mL (50 µL plasma)<br>0.050 µg/mL (100 µL plasma) | | 4 2 2 1 1 |
| Annex III [redacted]06 | Mouse plasma | HPLC / Fluorescence | not examined | | 4 2 2 1 1 |
| [redacted]01 | Rat plasma | HPLC / Fluorescence | 19.92 ng/mL (50 µL plasma) | [redacted]10 (4.2.2.2.1) | 4 2 2 1 2 |
| [redacted]04 | Rat urine | HPLC / Fluorescence | 0.252 µg/mL | [redacted]10 (4.2.2.5.1) | 4 2 2 1 3 |
| [redacted]05 | Dog plasma | HPLC / Fluorescence | 0.027 µg/mL (100 µL plasma) | [redacted]06 (4.2.2.2.2)<br>[redacted]06 (4.2.2.2.3) | 4 2 2 1.4 |
| [redacted]03 | Dog plasma | HPLC / Fluorescence | 0.100 µg/mL (50 µL plasma), 0.025 µg/mL (100 µL plasma) | [redacted]08 (4.2.2.3.2) | 4 2 2 1 5 |
| [redacted]03 | Rabbit plasma | HPLC / Fluorescence | 0.100 µg/mL (50 µL plasma),<br>0.015 µg/mL(100 µL plasma) | [redacted]08 (4.2.2.3.2) | 4 2 2 1.6 |
| [redacted]-06 | Rat feces | HPLC / Fluorescence | Not studied | [redacted]-01 (4.2.2.5.2) | 4 2 2 1.7 |

## 2.6.4.2.2　　［$^{14}$C］-ビラスチン

［$^{14}$C］-ビラスチン（図 2.6.4.2.2-1）はベンズイミダゾールのベンゼン環を $^{14}$C で標識した．$^{14}$C はビラスチン分子の安定なベンゼン環内に導入されていることから，この標識部位は代謝的に安

定であると考えられた．この $^{14}C$ 標識体を *in vitro* の代謝試験と *in vivo* の分布，代謝及び排泄試験に用いた．

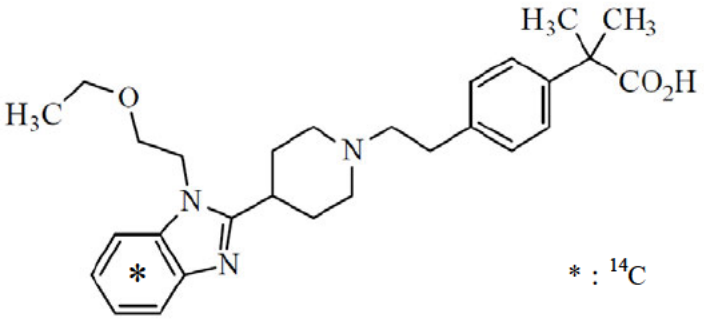



図 2.6.4.2.2-1　　［$^{14}C$］-ビラスチン

［$^{14}C$］-ビラスチンを用いた試験において，放射能は試料の種類に応じて溶解法又は燃焼法により処理し，若しくは直接液体シンチレーションカウンターにて測定した．定量的全身オートラジオグラフィーを用いた組織分布試験では動物の切片像より放射能濃度を定量した．代謝物の検索・同定では，試料の抽出サンプルを放射能検出器付き高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（LC-RFD-MS）装置を用いて分析した．

## 2.6.4.3　　吸収

### 2.6.4.3.1　　静脈内投与後の薬物動態

ラット及びイヌにビラスチンを単回静脈内投与した後の薬物速度論的パラメータを算出した．

雄性ラット 4 匹にビラスチン 10 mg/kg を単回静脈内投与し，投与後 24 時間まで頚静脈から採血した（第 4.2.2.2.1 項）．

イヌ（雌性 1 匹及び雄性 2 匹）にビラスチン 10 mg/kg を単回静脈内投与した．投与後 7 時間まで投与部位と異なる静脈から採血した（第 4.2.2.2.3 項）．

ラット及びイヌに 10 mg/kg 単回静脈内投与時の薬物速度論的パラメータを表 2.6.4.3.1-1 に示した．

表 2.6.4.3.1-1　ラット及びイヌにビラスチンを単回静脈内投与した際の薬物速度論的パラメータ

| | **Rat (N = 4)**<br>Mean ± SD | **Dog (N = 3)**<br>Mean ± SD |
|---|---|---|
| $V_\beta$ (L/kg) | 2.78 ± 0.92 | 1.70 ± 0.598 |
| $V_c$ (L/kg) | 0.65 ± 0.025 | 0.447 ± 0.067 |
| β ($hr^{-1}$) | 1.36 ± 0.51 | 0.368 ± 0.106 |
| $t_{1/2\alpha}$ (hr) | 0.15 ± 0.02 | 0.31 ± 0.04 |
| $t_{1/2\beta}$ (hr) | 0.59 ± 0.29 | 2.02 ± 0.69 |
| $K_{12}$ ($hr^{-1}$) | 0.42 ± 0.17 | 0.604 ± 0.234 |
| $K_{21}$ ($hr^{-1}$) | 1.59 ± 0.64 | 0.630 ± 0.307 |
| $K_{10}$ ($hr^{-1}$) | 4.02 ± 0.46 | 1.412 ± 0.209 |
| CL (L/hr/kg) | 3.42 ± 0.58 | 0.583 ± 0.008 |
| $AUC_{0\text{-}inf}$ (μg･hr/mL) | 2.99 ± 0.57 | 17.53 ± 1.02 |

Dose：10 mg/kg
第 4.2.2.2.1 項 試験報告書[redacted]10 Table VIII 及び第 4.2.2.2.3 項 試験報告書[redacted]06 Table III より改変

ラット及びイヌのいずれにおいても静脈内投与後のビラスチンの血漿中濃度推移は 2-コンパートメントモデルにより表すことができた．速度定数 α 及び β の値から，両動物種ともに速やかな分布相［ラットでは α 相の見かけの消失半減期（$t_{1/2\alpha}$）= 0.15 ± 0.02 時間，イヌでは $t_{1/2\alpha}$ = 0.31 ± 0.04 時間］及びより緩徐な消失相［ラットでは β 相の見かけの消失半減期（$t_{1/2\beta}$）= 0.59 ± 0.29 時間，イヌでは $t_{1/2\beta}$ = 2.02 ± 0.69 時間］が示された．

## 2.6.4.3.2　経口投与後の薬物動態

ラット及びイヌを用いた経口投与試験でビラスチンの吸収を検討した．

### 2.6.4.3.2.1　ラット

雄性ラットにビラスチンを 5，10，20 及び 40 mg/kg の用量で単回経口投与した．投与後 24 時間まで頚静脈から採血し薬物速度論的パラメータを算出した（第 4.2.2.2.1 項）．結果を以下の表 2.6.4.3.2.1-1 及び表 2.6.4.3.2.1-2 に示した．

表 2.6.4.3.2.1-1　ラットにビラスチンを単回経口投与した際の薬物速度論的パラメータ

| | 5 mg/kg (N=8) | | 10 mg/kg (N=8) | | 20 mg/kg (N=4) | | 40 mg/kg (N=3) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mean | ±SD | Mean | ±SD | Mean | ±SD | Mean | ±SD |
| β ($hr^{-1}$) | 0.08[1)] | 0.10 | 0.03 | 0.01 | 0.13[1)] | 0.09 | 0.26 | 0.25 |
| $t_{1/2\beta}$ (hr) | 18.94[1)] | 14.06 | 34.92 | 12.08 | 10.40[1)] | 11.18 | 4.20 | 2.52 |
| $AUC_{0\text{-}24}$ (ng･hr/mL) | 322.3 | 172.6 | 920 9 | 355.9 | 1629.0[1)] | 431.8 | 2198.1 | 537.6 |
| $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng･hr/mL) | 586.2 | 372.2 | 2012.3 | 610.6 | 2358.4[1)] | 1123.7 | 2944.6 | 504.0 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 269.3 | 103.9 | 334.6 | 247.0 | 1030.5 | 387.8 | 2306.1 | 928.3 |
| $t_{max}$ (hr) | 0.42 | 0.28 | 0.42 | 0.31 | 0.21 | 0.05 | 0.33 | 0.14 |

1)：N=3
第 4.2.2.2.1 項 試験報告書[redacted]10 Table IX，X，XI 及び XII より改変

表 2.6.4.3.2.1-2　ラットにビラスチンを単回経口投与した際のバイオアベイラビリティ

| Dose | BA<br>Mean ± SD |
|---|---|
| 5 mg/kg (8) | 0.39 ± 0.24 |
| 10 mg/kg (8) | 0.61 ± 0.18 |
| 20 mg/kg (3) | 0.39 ± 0.18 |
| 40 mg/kg (3) | 0.25 ± 0.05 |

(　)内は匹数を示す.

BA (bioavailability)=$AUC_{0\text{-}inf}$,oral×Dose,iv/($AUC_{0\text{-}inf}$,iv ×Dose,oral)

第 4 2 2 2 1 項 試験報告書[redacted]10 Table IX，X，XI 及び XII より改変

ビラスチンは速やかに吸収され，ラットでは投与後 5 分に血漿中に検出された．$t_{max}$ は 0.21～0.42 時間であった. 経口投与時の BA は 25%～61%であった．$C_{max}$ は用量増加に伴い上昇したが，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（$AUC_{0\text{-}inf}$）に用量依存的な増加を認めなかった．$t_{max}$ はいずれの用量においてもほぼ同じ値であったが，$t_{1/2\beta}$ はばらつきが大きかった.

### 2.6.4.3.2.2　イヌ

雄性及び雌性イヌ各 2 匹，計 4 匹に，ビラスチンを 10，20 及び 50 mg/kg の用量で単回経口投与した．投与後 24 時間まで採血し，薬物速度論的パラメータを算出した（第 4.2.2.2.2 項）．結果を以下の表 2.6.4.3.2.2-1 及び表 2.6.4.3.2.2-2 に示した.

表 2.6.4.3.2.2-1　イヌにビラスチンを単回経口投与した際の薬物速度論的パラメータ

| | 10 mg/kg (N=4) | | 20 mg/kg (N=4) | | 50 mg/kg (N=4) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mean | ±SD | Mean | ±SD | Mean | ±SD |
| $t_{lag}$ (hr) | 0.53 | 0.32 | 0.20 | 0.07 | - | - |
| α ($hr^{-1}$) | 0.83 | 0.30 | 0.78 | 0.13 | 0.97 | 0.17 |
| $t_{1/2\alpha}$ (hr) | 0.91 | 0.25 | 0.91 | 0.16 | 0.73 | 0.12 |
| β ($hr^{-1}$) | 0.30 | 0.31 | 0.02 | 0.01 | 0.03 | 0.04 |
| $t_{1/2\beta}$ (hr) | 13.87 | 19.23 | 53.29 | 26.08 | 77.23 | 84.96 |
| $AUC_{0\text{-}24}$ (μg･hr/mL) | 5.69 | 1.08 | 13.52 | 5.45 | 38.59 | 10.76 |
| $AUC_{0\text{-}inf}$ (μg･hr/mL) | 6.91 | 1.72 | 19.71 | 6.05 | 59.34 | 14.17 |
| $C_{max}$ (μg/mL) | 2.78 | 1.54 | 6.55 | 4.67 | 17.69 | 3.21 |
| $t_{max}$ (hr) | 1.38 | 0.75 | 1.75 | 0.65 | 2.13 | 0.48 |

-：検出されなかった

第 4.2.2.2.2 項 試験報告書[redacted]06 Table I～VI より算出

**表 2.6.4.3.2.2-2　イヌにビラスチンを単回経口投与した際のバイオアベイラビリティ**

| Dose | BA<br>mean ± SD |
|---|---|
| 10 mg/kg | 0.42 ± 0.12 |
| 20 mg/kg | 0.59 ± 0.15 |
| 50 mg/kg | 0.69 ± 0.12 |

N=4，平均値±標準偏差

BA (bioavailability)= $AUC_{0\text{-}inf,oral} \times Dose,iv/(AUC_{0\text{-}inf,iv} \times Dose,oral)$

第 4.2.2.2.2 項 試験報告書[redacted]06ANNEX より算出

ビラスチンは速やかに吸収され投与後 10 分に血漿中に検出された．$t_{max}$ は 1.38～2.13 時間であった．経口投与時の BA はラットに比べてわずかに高く，42%～69%であった．$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は用量に依存して増加し，$t_{max}$ は用量の増加に伴い延長した．

### 2.6.4.3.3　異なる結晶形を経口投与時の薬物動態（ラット）

ラットにビラスチン（バッチ[redacted]：[redacted]結晶形）を 10 mg/kg の用量で経口投与後 24 時間まで採血し薬物動態を比較した．同様にビラスチンの異なる結晶形の混合物（バッチ[redacted]：[redacted]）を投与して得られた結果を比較した（第 4.2.2.2.4 項）．得られた薬物速度論的パラメータを表 2.6.4.3.3-1 に示した．いずれの薬物速度論的パラメータも[redacted]結晶形と混合物との間に有意な差は認められなかった．

**表 2.6.4.3.3-1　ラットに異なる結晶形のビラスチンを経口投与した際の薬物速度論的パラメータ**

| Parameter | | Polymorph [redacted] 1)<br>（Batch: [redacted]） | Polymorph [redacted] 2)<br>（Batch: [redacted]） | p value |
|---|---|---|---|---|
| $AUC_{0\text{-}24}$ | ng･hr/mL | 697.22 ± 343.64 | 833.46 ± 470.68 | 0.630 |
| $C_{max}$ | ng/mL | 611.98 ± 393.16 | 466.86 ± 295.30 | 0.561 |
| $t_{max}$ | hr | 0.32 ± 0.17 | 0.29 ± 0.14 | 0.818 |

検定は t-test で行い，$p<0.05$ で有意と判定した．

平均値±標準偏差を示した．　1)：n=5，2)：n=4

第 4.2.2.2.4 項 試験報告書[redacted]16 Table X，Table XI，Figure 4，Figure 6 及び Figure 7 より抜粋

## 2.6.4.4　分布

［$^{14}$C］-ビラスチンを単回経口投与したときのラットでの放射能の組織分布を明らかにするために，*in vivo* 試験を実施した．また，ビラスチンのヒトを含む種々の動物の血漿蛋白結合率を *in vitro* 試験で評価した．

### 2.6.4.4.1　組織分布

ラットに［$^{14}$C］-ビラスチンを単回経口投与して組織分布を評価した．

#### 2.6.4.4.1.1　［$^{14}$C］-ビラスチン単回経口投与後のラットでの総放射能の組織分布（定量的全身オートラジオグラフィー）

［$^{14}$C］-ビラスチンを 20 mg/kg の用量で単回経口投与したときの雄性アルビノラット，雄性有色ラット及び雌性妊娠アルビノラットでの総放射能の組織分布を評価した．雄性アルビノラット 6 匹，雄性有色ラット 4 匹及び妊娠ラット 3 匹にビラスチンを経口投与し，投与後 0.25，0.5，2，24，72 及び 168 時間の時点（雄性アルビノラット），投与後 2，24，168 及び 336 時間の時点（雄

性有色ラット）及び投与後 0.5，2 及び 24 時間の時点（雌性妊娠ラット）でそれぞれ動物 1 匹を致死させ，凍結切片を作製し，定量的全身オートラジオグラフィーにより評価した．加えて眼の検体は燃焼法で処理し液体シンチレーションカウンターで計測した放射能を評価した（第 4.2.2.3.1 項）．

雄性アルビノ及び有色ラットのいずれにおいても，経口投与後の血液中放射能濃度は全ての時点で測定できなかった．放射能が比較的高く分布した組織は肝臓及び腎臓などの一部の組織で，大部分の組織の放射能濃度は低く推移した．雄性アルビノラットでは，投与後 2 時間に最高放射能濃度を肝臓で認め，次いで腎臓，副腎，下垂体，肺及び骨髄で高かった．投与 24 時間後の時点において肝臓でのみ放射能が検出されたが，72 時間では検出されなかった．有色ラットでは，投与後 2 時間のブドウ膜に肝臓とほぼ同程度の放射能濃度を認め，24 時間で最も高い濃度になった．ブドウ膜及び眼球において放射能は最終測定時点である 336 時間でも測定された．これはメラニン結合に由来する放射能と考えられた．妊娠ラットでは，投与後 0.5 時間及び 2 時間の時点においてほぼすべての組織に放射能濃度を認め，消化管を除いて肝臓で最も高く，加えて腎臓，脾臓，膵臓，副腎，肺，甲状腺，心臓，下垂体及び松果体などで高かった．胎児組織の放射能濃度は低く，放射能の胎盤通過が低いことを示している．投与後 24 時間において，組織中放射能は子宮，肝臓，涙腺及び腎臓では検出されたが，胎児組織を含むほとんどの組織からは消失した．なお，すべての動物群でのすべての測定時点において，脳及び脊髄中放射能濃度は低かった（第 2.6.5.5.1 項，第 2.6.5.7.1 項）．

### 2.6.4.4.1.2　［$^{14}$C］-ビラスチン単回経口投与後のラットでの総放射能の組織分布

［$^{14}$C］-ビラスチンを 20 mg/kg の用量で単回経口投与したときの雄性アルビノラットでの総放射能の組織分布を評価した（第 4.2.2.3.3 項）．第 2.6.4.4.1.1 項を補完する目的で組織採取時間は投与後 0.5，3，6 及び 12 時間とし，各時点に 3 匹を致死させ所定の組織を摘出した．組織は溶解法により処理し液体シンチレーションカウンターで計測した放射能を評価した．結果を表 2.6.4.4.1.2-1 に示した．

［$^{14}$C］-ビラスチンを経口投与後の放射能は，下垂体を除くすべての組織及び臓器に分布した．放射能濃度は，甲状腺，気管，白色脂肪及び膀胱では投与後 3 時間に，大腸では投与後 6 時間に，その他の組織及び臓器では投与後 0.5 時間に最高値を示した．また，脳の放射能濃度は血液と比較して低かったことから［組織/血液放射能濃度比（T/B 値）：0.0220～0.0313］，ビラスチンの脳への移行性は低いと推察された．胃，小腸及び大腸を除き，肝臓，腎臓及び膀胱に高い濃度を認め，各臓器での採取期間中の T/B 値は，それぞれ 8.43～26.7，2.13～5.49 及び 1.38～17.3 であった．各組織及び臓器の放射能濃度は血液とほぼ同様の推移で経時的に減少し［見かけの消失半減期（$t_{1/2}$）：0.729～2.78 時間］，投与後 12 時間では，ほとんどの組織及び臓器で放射能は定量下限未満（BLQ）となった．

**表 2.6.4.4.1.2-1　［$^{14}$C］-ビラスチン単回経口投与後のラットでの総放射能の組織分布**

| Tissue/Organ | Radioactivity concentration（ng eq./mL or g） | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 0 5 hr | 3 hr | 6 hr | 12 hr |
| Blood | 347 ± 245 | 154 ± 51 | 30.7 ± 53.2 | BLQ |
| Plasma | 516 ± 395 | 155 ± 41 | 38.3 ± 4.6 | BLQ |
| Brain | 12.6 ± 11.2 | 4.53 ± 7.85 | BLQ | BLQ |
| Pituitary gland | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ |
| Eyeball | 67.9 ± 56.8 | 66.9 ± 17.7 | BLQ | BLQ |
| Harderian gland | 236 ± 153 | 104 ± 31 | 8.73 ± 15.13 | BLQ |
| Thyroid gland | 134 ± 232 | 270 ± 259 | BLQ | BLQ |
| Trachea | 126 ± 179 | 189 ± 111 | BLQ | BLQ |
| Thymus | 114 ± 96 | 52.0 ± 16.5 | 4.10 ± 7.10 | BLQ |
| Heart | 305 ± 181 | 126 ± 28 | 7.70 ± 13.34 | BLQ |
| Lung | 425 ± 369 | 188 ± 61 | 22.7 ± 19.7 | BLQ |
| Liver | 9520 ± 7300 | 3450 ± 930 | 673 ± 95 | 137 ± 33 |
| Kidney | 2040 ± 1700 | 696 ± 194 | 186 ± 9 | 45.9 ± 41.2 |
| Adrenal gland | 373 ± 268 | 171 ± 81 | 79.0 ± 136.8 | BLQ |
| Spleen | 127 ± 132 | 50.0 ± 44.8 | BLQ | BLQ |
| Pancreas | 159 ± 96 | 110 ± 40 | 31.3 ± 3.7 | BLQ |
| White fat | 47.9 ± 32.5 | 60.2 ± 56.2 | 3.47 ± 6.00 | BLQ |
| Brown fat | 228 ± 157 | 102 ± 21 | 14.5 ± 25.1 | BLQ |
| Skeletal muscle | 130 ± 78 | 95.2 ± 67.7 | 6.27 ± 10.85 | 3.57 ± 6.18 |
| Skin | 161 ± 115 | 77.7 ± 25.2 | 14.9 ± 13.1 | BLQ |
| Testis | 62.2 ± 36.4 | 44.1 ± 5.4 | 18.7 ± 1.4 | 3.09 ± 5.35 |
| Stomach | 24500 ± 9000 | 12500 ± 14900 | 1290 ± 1120 | 18.0 ± 31.1 |
| Small intestine | 38600 ± 14000 | 31100 ± 11000 | 2320 ± 830 | 200 ± 117 |
| Large intestine | 472 ± 224 | 3170 ± 590 | 5580 ± 3330 | 1250 ± 810 |
| Urinary bladder | 309 ± 78 | 3350 ± 4800 | 426 ± 75 | 51.6 ± 52.5 |

Dose：20 mg/kg
Data are expressed as the mean values ± S.D. of three animals.
BLQ：Below the Limit of Quantification.
第 4.2.2.3.3.項 試験報告書[redacted]DA10 Table 1

## 2.6.4.4.1.3　［$^{14}$C］-ビラスチン単回経口投与後の妊娠ラットでの総放射能の胎盤通過及び胎児移行性

［$^{14}$C］-ビラスチンを 20 mg/kg の用量で単回経口投与したときの妊娠ラットでの総放射能の胎盤通過及び胎児組織移行性を評価した．組織採取時間は投与後 0.5，1，2，6 及び 24 時間とし，それぞれ動物 3 匹を致死させ所定の組織を摘出した．組織は溶解法により処理し液体シンチレーションカウンターで計測した放射能を評価した（第 4.2.2.3.4 項）. 結果を表 2.6.4.4.1.3-1 に示した.

胎児組織には投与後 0.5 時間から放射能を認め，［$^{14}$C］-ビラスチン投与後の放射能が胎盤を通過して胎児に移行することを確認した．投与後 2 時間の羊膜及び投与後 6 時間以降の胎盤及び羊膜には母獣血液及び血漿よりも高い放射能濃度を認めたが，胎児組織中濃度はすべての時間において低かった．胎盤，羊膜及び胎児組織中放射能の消失は母獣血漿よりも緩徐であった.

**表 2.6.4.4.1.3-1　［$^{14}$C］-ビラスチン単回経口投与後の妊娠ラットでの胎盤及び胎児組織中放射能濃度**

| Tissue | Radioactivity concentration (ng eq /mL or g) | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0.5 hr | | | 1 hr | | | 2 hr | | | 6 hr | | | 24 hr | | |
| Plasma | 1372 | ± | 1209 | 534 | ± | 178 | 222 | ± | 143 | 91.0 | ± | 5.6 | | ND | |
| Blood | 975 | ± | 805 | 406 | ± | 120 | 172 | ± | 107 | 70.1 | ± | 1.6 | | ND | |
| Placenta | 393 | ± | 313 | 243 | ± | 51 | 147 | ± | 87 | 138 | ± | 2 | 15.5 | ± | 13.5 |
| Amnion | 217 | ± | 174 | 317 | ± | 56 | 423 | ± | 237 | 514 | ± | 8 | 87.4 | ± | 15.8 |
| Amniotic fluid | | ND | | | ND | | | ND | | | ND | | | ND | |
| Fetus | 45.7 | ± | 30.7 | 41.5 | ± | 6.3 | 39.9 | ± | 11.5 | 14.7 | ± | 13.0 | | ND | |
| Fetal blood | 43.6 | ± | 33 9 | 40.7 | ± | 6.5 | 30.8 | ± | 14.2 | 25.7 | ± | 4.7 | | ND | |
| Fetal brain | | ND | | 16.5 | ± | 14.9 | 19.2 | ± | 18.2 | | ND | | | ND | |
| Fetal heart | | ND | | | ND | | | ND | | | ND | | | ND | |
| Fetal lung | 45.5 | ± | 24 5 | 44.0 | ± | 12.1 | 24.9 | ± | 26.7 | 15.2 | ± | 13.2 | | ND | |
| Fetal liver | 69.8 | ± | 46.7 | 60.1 | ± | 8.3 | 43.8 | ± | 20.3 | 29.0 | ± | 1.1 | | ND | |
| Fetal kidney | 58.0 | ± | 54.4 | 83.2 | ± | 18.4 | | ND | | | ND | | | ND | |

Data are the mean ± SD of the results from three animals.
ND: Not detected
第 4.2.2.3.4.項 試験報告書[redacted]040-106 Table 1

## 2.6.4.4.2　血漿蛋白結合

マウス，ラット，ウサギ，イヌ及びヒトの血漿でのビラスチンの血漿蛋白結合率を *in vitro* 限外ろ過法で評価した（第 4.2.2.3.2 項）．ラットでは 50，10，5，1，0.5，0.2 及び 0.1 μg/mL，それ以外の動物種では 10，1，0.5 及び 0.2 μg/mL の濃度で検討した．

各動物種の血漿中でのビラスチン血漿蛋白結合率を表 2.6.4.4.2-1 に示した．ヒトにおける 20 mg 単回経口投与時の $C_{max}$（約 0.27 μg/mL）を含む 0.2～1 μg/mL の濃度範囲において，ビラスチンの血漿蛋白結合率は男性 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．検討した動物種の中でウサギの結合率が最も低く，ラットとヒトは同程度であった．

**表 2.6.4.4.2-1　ビラスチンの血漿蛋白結合率**

| Concentration μg/mL | Plasma protein binding (%) | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | MOUSE | | RAT | | RABBIT | DOG | | HUMAN | |
| | Male | Female | Male | Female | Female | Male | Female | Male | Female |
| 50 | － | － | 75.64 | － | － | － | － | － | － |
| 10 | 71.33 | 79.92 | － | 82.05 | 58.25 | 57.76 | 65.03 | 83.84 | 82.20 |
| 5 | － | － | 80.31 | － | － | － | － | － | － |
| 1 | 77.27 | 80.60 | 84.16 | 84 23 | 55.03 | 58.30 | 61.51 | 87.03 | 84.22 |
| 0.5 | 68.90 | 82.06 | 81.47 | 85.87 | 57.61 | 62.24 | 62.32 | 88.99 | 86.00 |
| 0.2 | 76.47 | 85.90 | 84.26 | 86 92 | 54.52 | 62.93 | 65.24 | 90.04 | 85.88 |
| 0.1 | － | － | 72.67 | － | － | － | － | － | － |

n=4 の平均値を示した．　－：未実施
第 4.2.2.3.2.項 試験報告書[redacted]08 Table 1 より改変

### 2.6.4.5 代謝（動物種間の比較）

ラット，ウサギ及びイヌ由来の肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験によりビラスチンの代謝及び代謝の種差を検討した．また，肝臓及び肺での代謝の寄与について *in vivo* で検討した．

#### 2.6.4.5.1 *In vitro*代謝

ラット，ウサギ及びイヌの肝ミクロソーム及び凍結肝細胞によるビラスチンの *in vitro* 代謝を評価した．また［$^{14}$C］-ビラスチンを用いて *in vitro* 肝代謝の種差を評価した．

代謝プロファイルを評価するとともに代謝物を推定した．NADPH 生成系の存在下及び非存在下，肝ミクロソームと 20 μmol/L の濃度の［$^{14}$C］-ビラスチンを 2 時間インキュベーションした．また，肝細胞と 2 μmol/L の濃度の［$^{14}$C］-ビラスチンを 3 時間インキュベートした．

これらの試験の結果をビラスチンの残存及び代謝された割合として表2.6.4.5.1.3-1に要約した．

##### 2.6.4.5.1.1 ラット及びウサギ肝ミクロソームでの代謝

ラット肝ミクロソーム存在下で 2 時間インキュベーションした場合，ビラスチンの濃度低下はわずかであった．ウサギ肝ミクロソームでは濃度は低下しなかった（第 4.2.2.4.1 項）．

##### 2.6.4.5.1.2 イヌ肝ミクロソームでの代謝

イヌ肝ミクロソームと 2 時間インキュベーションした後，ビラスチン濃度はわずかに低下し，ビラスチンはわずかに代謝された（第 4.2.2.4.2 項）．

##### 2.6.4.5.1.3 ［$^{14}$C］-ビラスチンの*in vitro*代謝

［$^{14}$C］-ビラスチンの肝代謝での種差を検討するために *in vitro* 試験を実施した（第 4.2.2.4.3 項）．*In vitro* 試験系として，雄性ラット及びイヌの肝組織から調製した凍結保存肝細胞を使用した．［$^{14}$C］-ビラスチンのインキュベーションと同様に，［$^{14}$C］-7-エトキシクマリン及び［$^{14}$C］-テストステロンを用いて，試験系の代謝能を確認した．雄性ラット及びイヌの肝細胞を［$^{14}$C］-ビラスチン（2 μmol/L）と 180 分間インキュベートした．これとは別に，反応中の非酵素的分解を評価するために肝細胞非存在下で対照インキュベーションを実施した．いずれのインキュベーションにおいても［$^{14}$C］-ビラスチンの割合（%）に経時的な変化を認めず，検討した動物種において［$^{14}$C］-ビラスチンは代謝されなかった．イヌ肝細胞と 180 分間インキュベーションした後のクロマトグラムには，約 15 分間の保持時間に定量下限未満のきわめて低い濃度の放射能が存在した．肝細胞を含まない対照試料において，［$^{14}$C］-ビラスチンは安定であった．全体として［$^{14}$C］-ビラスチンはこの *in vitro* 試験系で代謝的に安定であった．

表 2.6.4.5.1.3-1　ビラスチンの *in vitro* 代謝

| Species | Bilastine (μmol/L) | Detection method | Unchanged (%) | Unchanged (%) Mean ± SD | Metabolized (%) Mean ± SD |
|---|---|---|---|---|---|
| Rat[5)]；liver microsome | 20 | HPLC/DAD | | 98.94 ± 2.61[1)] | 1.06 ± 2.61[1)] |
| Rat[5)]；liver microsome | 20 | LC/MS/MS | | 109.84 ± 2 22[2)] | ND |
| Rat[7)]；hepatocyte | 2 | HPLC with online radiodetection | 100[2)] | | |
| Rabbit[5)]；liver microsome | 20 | HPLC/DAD | | 101.96 ± 9.18[1)] | ND |
| Rabbit[5)]；liver microsome | 20 | LC/MS/MS | | 100.15 ± 3 92[3)] | ND |
| Dog[6)]；liver microsome | 20 | HPLC/DAD | | 74.88 ± 11.01[2)] | 25.12 ± 11.01[2)] |
| Dog[6)]；liver microsome | 20 | LC/MS/MS | | 90.86[4)] | 9.14[4)] |
| Dog[7)]；hepatocyte | 2 | HPLC with online radiodetection | 100[2)] | | |

1)：n=5，2)：n=3，3)：n=4，4)：n=2　　平均値±標準偏差あるいは平均値で示した．
5)：第 4.2.2.4.1 項 試験番号[redacted]-7080
6)：第 4.2.2.4.2 項 試験番号[redacted]-7075
7)：第 4.2.2.4.3 項 試験番号 779911
ND：Not detected
第 4 2 2.4 1 項 試験番号[redacted]-7080 Table1～4, 第 4.2.2.4.2 項 試験番号[redacted]-7075 Table1, 2 及び第 4.2.2.4.3 項 試験番号 779911 Table1 より改変

## 2.6.4.5.2　*In vivo*代謝

### 2.6.4.5.2.1　代謝部位の推定

肝臓及び肺における代謝について検討するために *in vivo* 代謝試験を実施した（第 4.2.2.4.4 項）．ビラスチンを 10 mg/kg の用量で，雄性ラット 30 匹に，動脈内，静脈内及び門脈内の 3 つの経路から単回投与し，肝臓及び肺での代謝の寄与率を算出した．異なる投与経路のデータについて薬物速度論的パラメータを算出した．異なる投与経路間で $AUC_{normalized}$ に有意な差を認めなかったことから，肝臓及び肺での代謝の程度は低かった．結果を以下の表 2.6.4.5.2.1-1 に示した．

表 2.6.4.5.2.1-1　雄性 Wistar ラットにビラスチン 10 mg/kg を異なる投与経路で投与した際の薬物速度論的パラメータ

| Administration route | AUC (μg･hr/mL) | | | CL (L/hr/kg) |
|---|---|---|---|---|
| | $AUC_{0\text{-}6}$ | $AUC_{0\text{-}inf}$ | $AUC_{normalized}$ | |
| Intraarterial (IA) | 9.181 | 11.615 | 0.897 | 1.11 |
| Intravenous (IV) | 9.246 | 9 377 | 0.892 | 1.12 |
| Hepatoportal (HP) | 9.762 | 10.364 | 1.034 | 0.97 |

n=5 の平均血漿中濃度より算出した．
Scheffe test による検定により，各投与経路により得られた $AUC_{normalized}$ に有意な差は認められなかった．
第 4.2.2.4.4 項 試験番号[redacted]12 Table VII より抜粋

また，肝臓及び肺におけるビラスチンのアベイラビリティーを評価するために，肝臓及び肺のビラスチン抽出率（Eh 及び Ep）を算出した．

両臓器の抽出率は Eh = 0%　及び Ep =0.56%と算出され［Eh (%) = $(1\text{-}AUC_{normalized,\ HP}/AUC_{normalized,\ IV}) \times 100$ 及び Ep (%) = $(1\text{-}\ AUC_{normalized,\ IV} / AUC_{normalized,\ IA}) \times 100$ で計算］，肝臓及び肺においてビラスチンはほとんど代謝されなかった．

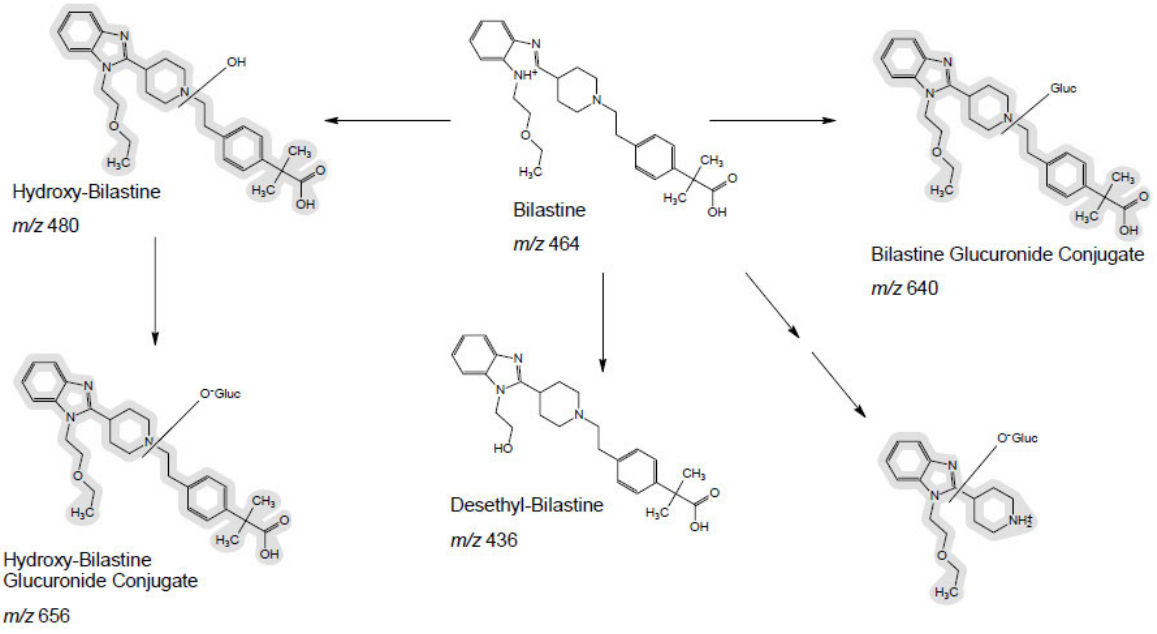
### 2.6.4.5.2.2　　尿，糞，胆汁及び血漿中代謝物の同定

［$^{14}$C］-ビラスチンをラット及びイヌに単回経口投与した後の尿，糞，胆汁及び血漿中代謝物を同定するための試験を実施した（第 4.2.2.4.6 項）．本試験では，ラットでの薬物動態試験において 275 mg/kg の用量で［$^{14}$C］-ビラスチンを単回経口投与したときに得られた試料及びイヌでの薬物動態試験において 40 mg/kg の用量で［$^{14}$C］-ビラスチンを単回経口投与したときに得られた試料を用いた（第 4.2.2.5.3 項及び第 4.2.2.5.4 項）．試料は，LC-RFD-MS 法により分析した．

無処置ラット及び胆管にカニュレーションを施したラットのいずれの尿中にも主に未変化体が存在し，それぞれ投与量の 11.19%及び 6.59%であった．また，ラット糞中にも主として未変化体が存在し，無処置ラットでは投与量の 61.09%，胆管にカニュレーションを施したラットでは投与量の 65.18%であった．ラット胆汁中には主としてビラスチンの水酸化体のグルクロン酸抱合体を認め，投与量の 5.56%であった．また，未変化体が投与量の 4.92%，別のビラスチンの水酸化体のグルクロン酸抱合体が投与量の 2.24%存在した. このほか 6 種類の微量代謝物が 9.5, 23.4, 27.4, 29.4，42.1 及び 43.1 分の保持時間に検出され，それぞれ投与量の 0.48%，0.81%，0.76%，0.46%，0.16 %及び 0.41%であった. 投与後 1 時間及び 4 時間の血漿中の主放射能ピークはビラスチンと同定され，それぞれ 9.422 μg/mL 及び 1.321 μg/mL の濃度であった（第 2.6.5.9.3 項）．

イヌ尿中及び糞中の主放射能ピークはビラスチンと同定され，それぞれ投与量の 3.33%及び 72.51%であった．投与後 1 時間及び 4 時間の血漿中の主放射能ピークはビラスチンと同定され，それぞれ 3.919 μg/mL 及び 0.305 μg/mL の濃度であった．また，投与 1 時間後の血漿中にビラスチン換算で 1.304 μg eq./mL に相当する代謝物が検出されたが同定できなかった．また，26 分の保持時間において別の微量代謝物も検出され，その濃度は 0.465 μg eq./mL であった（第 2.6.5.9.3 項）．

ビラスチンの推定代謝経路を図 2.6.4.5.2.2-1 に示した．［$^{14}$C］-ビラスチンを経口投与したときの代謝はラットとイヌで類似していた．ラット及びイヌにおいてビラスチンは，水酸化，水酸化体のグルクロン酸抱合化，脱エチル化及び直接抱合化又は開裂後に抱合化を受ける経路により代謝されると考えられた．




第 4.2.2.4.6 項 試験番号 211990 Figure 47

**図 2.6.4.5.2.2-1　ラット及びイヌでのビラスチンの推定代謝経路**

## 2.6.4.6　　排泄

ラットを用いてビラスチンを単回経口投与及び単回静脈内投与後の未変化体の尿中排泄及び糞中排泄率を検討した．その結果，主排泄経路は糞中排泄と推察された．更に，［$^{14}$C］-ビラスチンを用いたマスバランス試験及び授乳ラットを用いた乳汁中排泄試験を実施した．

ラットに［$^{14}$C］-ビラスチンを 275 mg/kg で単回経口投与し尿，糞及び胆汁中の放射能濃度を測定した．

同様に，イヌに［$^{14}$C］-ビラスチンを 40 mg/kg で単回経口投与したときの尿及び糞中の放射能濃度を測定した．

出産後 11 から 12 日の授乳ラットに［$^{14}$C］-ビラスチンを 20 mg/kg の用量で単回経口投与し，24 時間まで経時的に血漿及び乳汁中放射能を測定した．

### 2.6.4.6.1　　尿中排泄

雄性ラット（各群 10 匹）にビラスチンを単回静脈内投与（10 mg/kg）及び単回経口投与（10 及び 20 mg/kg）した後の，未変化体の尿中排泄率を検討した（第 4.2.2.5.1 項）．尿は投与後 0～4，4～8，8～24，24～48，48～72 及び 72～96 時間に採取した．尿中ビラスチン濃度は HPLC / 蛍光検出法で定量した．結果を表 2.6.4.6.1-1 に示した．

表 2.6.4.6.1-1　ラットでのビラスチンの尿中排泄率

| % RECOVERED | Mean | ±SD |
|---|---|---|
| **IV Route, Dose = 10 mg/kg　(n=8)** | | |
| Direct Injection | 4.98% | 2.93% |
| Enzymatic Hydrolysis (EH) | 5.38% | 3.06% |
| EH Control | 5.43% | 3.01% |
| Acid Hydrolysis | 2.78% | 1.56% |
| **Oral Route, Dose = 10 mg/kg　(n=10)** | | |
| Direct Injection | 1.04% | 0.42% |
| Enzymatic Hydrolysis | 1.28% | 0.52% |
| EH Control | 1.31% | 0.55% |
| Acid Hydrolysis | 0.58% | 0.31% |
| **Oral Route, Dose = 20 mg/kg　(n=10)** | | |
| Direct Injection | 1.64% | 1.06% |
| Enzymatic Hydrolysis | 1.70% | 1.03% |
| EH Control | 1.68% | 1.04% |
| Acid Hydrolysis | 1.04% | 0.63% |

第 4.2.2.5.1 項 試験番号[redacted]10 Table IV より抜粋

ビラスチンの投与後 96 時間までの平均尿中排泄率は，10 mg/kg 静脈内投与で 4.98%，10 mg/kg 経口投与で 1.04%，20 mg/kg 経口投与で 1.64%であった．排泄は 0～24 時間でほぼ終了し，大部分は 0～8 時間に排泄された．

尿試料の酵素的加水分解処理を行ってもビラスチンの増加を認めなかったことから，ビラスチンのグルクロン酸抱合体は尿中に存在しなかった．

### 2.6.4.6.2　糞中排泄

ビラスチン 10 mg/kg を単回経口投与及び単回静脈内投与後の糞中排泄について，ラット 10 匹を用いて検討した（第 4.2.2.5.2 項）．糞試料は投与後 8～24 時間，24～48 時間，48～72 時間及び 72～96 時間に採取した．マトリックス固相分散法及び HPLC により糞中未変化体濃度を定量した．

経口投与後のビラスチンの主排泄経路は糞中排泄であり，投与後 96 時間までに投与量の 47.73 ± 6.23%が未変化体として糞中に排泄された（第 2.6.5.13.2 項）．

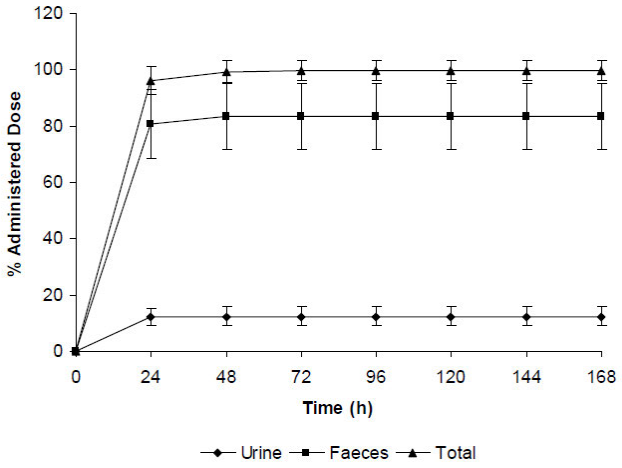
静脈内投与後のビラスチンの主たる排泄経路も糞中排泄であり，投与後 96 時間までに投与量の 27.51 ± 6.53%が未変化体として排泄された（第 2.6.5.13.2 項，第 4.2.2.5.2 項）．同じ採取時間での尿中排泄量は投与量の 4.98%と少なかった（第 4.2.2.5.1 項）．

ラット糞中でのビラスチンのグルクロン酸抱合体の存在を検討したが，抱合体は検出されなかった（第 2.6.5.9.1 項，第 4.2.2.4.5 項）．

### 2.6.4.6.3　ラットでの［$^{14}$C］-ビラスチン単回経口投与後の排泄

無処置及び胆管にカニュレーションを施した雄性ラットに［$^{14}$C］-ビラスチンを 275 mg/kg で単回経口投与し，放射能の尿，糞及び胆汁中排泄を検討した（第 4.2.2.5.3 項）．

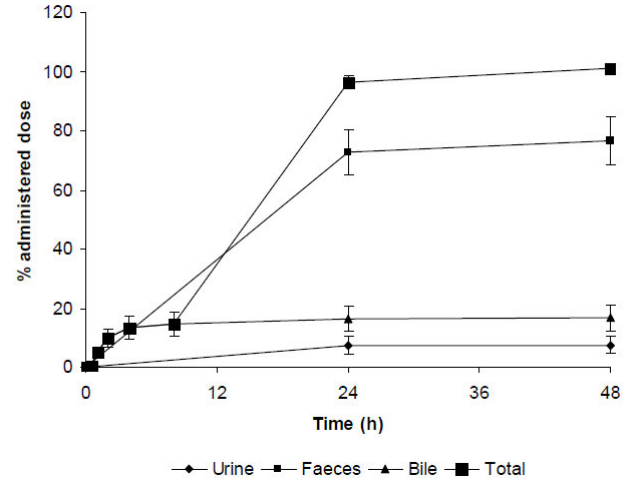
無処置ラットでは経口投与したほとんどの放射能が糞中排泄され，168 時間までの平均糞中放射能排泄率は 83.5%であった．この時の尿中排泄率は低く 12.3%であった．24 時間までの総放射能排泄率は約 93%であり，排泄は速やかであった．投与放射能は最終採取時点までに体内からほぼ消失した（図 2.6.4.6.3-1）．




n=4 の平均値±標準偏差を示した.
第 4.2.2.5.3 項 試験報告書 184700 Figure 1

**図 2.6.4.6.3-1　ラットに［$^{14}$C］-ビラスチン 275 mg/kg 単回経口投与後の尿及び糞中放射能排泄率**

胆管カニュレーションラットでは経口投与したほとんどの放射能が糞中排泄され, 48 時間までの平均糞中放射能排泄率は 76.4%であった. この時の胆汁排泄率及び尿中排泄率はそれぞれ 16.7%及び 7.48%であった．24 時間までの総放射能排泄率は約 96%であり，排泄は速やかであった．投与放射能は最終採取時点である 48 時間までに体内からほぼ消失し，回収率は 99%より高かった．胆管にカニュレーションを施したラットでの尿中及び胆汁中排泄率より，経口投与後の吸収率は約 24%以上と推定された（図 2.6.4.6.3-2）.



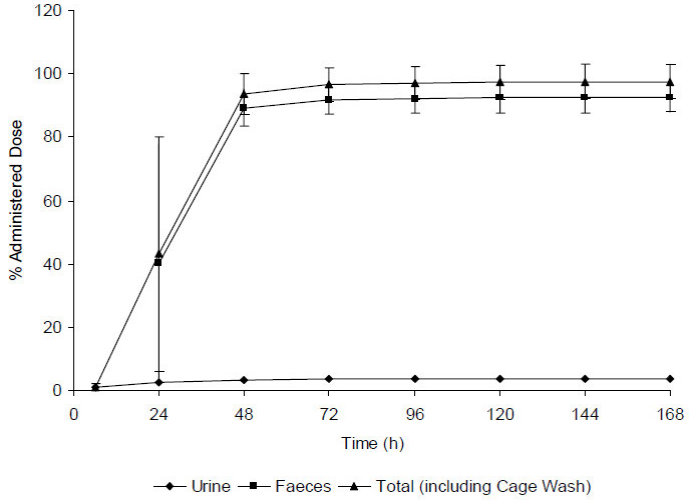

n=4 の平均値±標準偏差を示した.
第 4.2.2.5.3 項 試験報告書 184700 Figure 2

**図 2.6.4.6.3-2　ラットに［$^{14}$C］-ビラスチン 275 mg/kg 単回経口投与後の胆汁中放射能排泄率**

### 2.6.4.6.4　　イヌでの［$^{14}$C］-ビラスチン単回経口投与後の排泄

イヌでの［$^{14}$C］-ビラスチン投与後の排泄を検討した（第 4.2.2.5.4 項）.

［$^{14}$C］-ビラスチンを 40 mg/kg の投与量で 4 匹の雄性イヌに単回経口投与した．尿及び糞試料は 168 時間まで採取し放射能を測定した．その結果，ビラスチンのイヌにおける主排泄経路は糞中排泄であり，投与 168 時間までの平均糞中放射能排泄率は 92.6%であった．この時の尿中排泄率は 3.8%であった．投与した放射能の消失は比較的速やかで，投与後 48 時間までに約 93%が尿中及び糞中に排泄された．その後，放射能は一定の速度で消失し，投与後 48 時間から 168 時間までの間に投与放射能の約 4%が排泄された．ケージの洗浄液を含む総回収率の平均値は 97.6%であった（図 2.6.4.6.4-1）．




n=4 の平均値±標準偏差を示した．

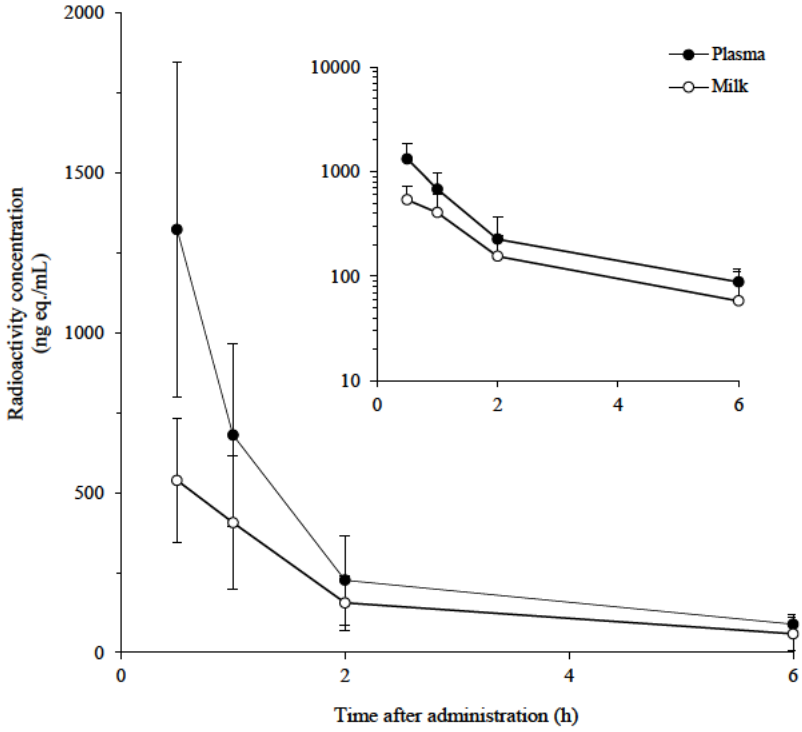
第 4.2.2.5.4 項 試験報告書 184716 Figure 1

**図 2.6.4.6.4-1　イヌに［$^{14}$C］-ビラスチン 40 mg/kg 単回経口投与後の尿及び糞中放射能排泄率**

## 2.6.4.6.5　　ラットでの乳汁中排泄

出産後 11 から 12 日の授乳ラットに［$^{14}$C］-ビラスチンを 20 mg/kg の用量で単回経口投与し，24 時間まで経時的に血漿及び乳汁中放射能を測定した（第 4.2.2.5.5 項）．結果を図 2.6.4.6.5-1 及び表 2.6.4.6.5-1 に示した．

すべての採取時間において血漿中濃度より低いものの乳汁中に放射能の移行を認めた．乳汁中放射能濃度は投与後 0.5 時間で最も高く 538 ng eq./mL を示し，その後血漿中放射能濃度と並行に消失した．投与後 24 時間では血漿及び乳汁ともに検出限界以下となった．




n=3 の平均値±標準偏差を示した.
第 4.2.2.5.5 項 試験報告書[redacted]040-105 Figure 1

図 2.6.4.6.5-1　ラットに［$^{14}$C］-ビラスチン 20 mg/kg 単回経口投与後の乳汁排泄

表 2.6.4.6.5-1　ラットに［$^{14}$C］-ビラスチン 20 mg/kg 単回経口投与後の血漿及び乳汁中放射能の薬物速度論的パラメータ

| Parameter | Plasma | Milk | Milk/Plasma ratio |
|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng eq /mL) | 1323 ± 523 | 538 ± 194 | 0.407 |
| $t_{max}$ (hr) | 0.5 ± 0.0 | 0.5 ± 0.0 | |
| $t_{1/2}$ (hr) | 1.99 ± 0.21 | - | |
| $AUC_{0-t}$ (ng eq·hr/mL) | 1912 ± 880 | 1024 ± 631 | 0.536 |
| $AUC_{0-inf}$ (ng eq·hr/mL) | 2162 ± 934 | - | - |

-：乳汁については算出せず.
Data are the mean ± SD of the results from three animals.
第 4.2.2.5.5 項 試験報告書[redacted]040-105 Table 1

## 2.6.4.7　　薬物動態学的薬物相互作用

ラットを用いて P-gp がビラスチンの薬物動態に影響を及ぼす可能性を検討した（第 4.2.2.6.1 項）．2 つの群を設け，うち 1 群（前投薬群）に valspodar 溶液を静脈内投与し P-gp を阻害した．その後 2 群のすべてのラットに 20 mg/kg の用量でビラスチンを単回経口投与した．両試験群でのビラスチンの薬物速度論的パラメータを表 2.6.4.7-1 に示した．

**表 2.6.4.7-1　Valspodar 前投与群及び溶媒投与コントロール群でのビラスチンの薬物速度論的パラメータ**

| Parameter | | Control group | Valspodar pretreated group |
|---|---|---|---|
| AUC | μg･min/mL | 61.18 ± 20.81 | 471.58 ± 68.83* |
| $C_{max}$ | μg/mL | 0.703 ± 0.121 | 6.246 ± 1.196* |
| $t_{max}$ | min | 17.50 ± 4.33 | 33.00 ± 5.61 |

平均値±標準偏差を示した．Control group (vehicle administration)：n=4,　Valspodar pretreated group：n=5
Dose: Valspodar　10 mg/kg,　Bilastine　20 mg/kg
*: p<0.05 (Student t-test)
第 4.2.2.6.1 項 試験報告書[redacted]-0001-FA Table 8

コントロール群に比べ valspodar 処置群の AUC 及び $C_{max}$ が有意に増加したことから，ビラスチンはラット P-gp の基質であることが示唆された．

## 2.6.4.8　その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験は実施されていない．

## 2.6.4.9　考察及び結論

ラット及びイヌにビラスチンを単回静脈内投与（10 mg/kg）し，薬物速度論的パラメータを評価した．ビラスチンの血漿中濃度推移は，2-コンパートメントモデルによって表すことができた．ビラスチンは中心コンパートメントと末梢コンパートメント間で速やかに平衡に達した．また，クリアランスは大きく，速やかに消失した．

ラット及びイヌを用いて単回経口投与後のビラスチンの吸収を検討した．ビラスチンは速やかに吸収され，両種において投与 10 分以内に血漿中に検出された．50 mg/kg 以下の複数の用量において $t_{max}$ はラットで 0.21～0.42 時間，イヌで 1.38～2.13 時間であった．イヌにおける経口投与後のビラスチンの BA は 10～50 mg/kg の投与量で 42%～69%であり，ラット（5～40 mg/kg の投与量: 25%～61%）に比べてわずかに高かった．イヌに経口投与したときのビラスチンの血漿中濃度は，検討した用量範囲において用量依存的に上昇したが，ラットでは用量依存的な血漿中濃度の上昇は確認できなかった．ラットにビラスチンの[redacted]結晶形又は異なる結晶形[redacted]を 10 mg/kg の用量で経口投与した場合，薬物速度論的パラメータに有意な差を認めなかった．

ラットに［$^{14}$C］-ビラスチンを 20 mg/kg の用量で単回経口投与したときの放射能の組織分布を評価した．経口投与した場合，アルビノラット及び有色ラットのいずれも，血液中放射能濃度よりも高く分布した組織は肝臓及び腎臓など一部で，大部分の組織の放射能濃度は低く推移した．有色ラットのブドウ膜及び眼球を除き，組織中放射能の消失は速やかであった．いずれの検討でも，脳及び脊髄に放射能は検出されなかったか，検出されてもわずかであり，脳への移行性は低いと考えられた．また，放射能の血液胎盤関門の通過はわずかであり，胎児中放射能は投与後 24 時間には消失した．

ヒトにおけるビラスチンの血漿蛋白結合率は 0.2～1 μg/mL の濃度範囲（ヒトに 20 mg 単回経口投与時の $C_{max}$=約 0.27 μg/mL）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．

ラット，ウサギ及びイヌの肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験でビラスチンの代謝を評価した．その結果から，ラット及びイヌ肝ミクロソーム存在下で 2 時間インキュベーションした場合，ビラスチンの濃度がわずかに低下し，ウサギ肝ミクロソームでは濃度の低下はなかった．このこ

とから，ラット，ウサギ及びイヌの肝ミクロソームのいずれの存在下でもビラスチンはほとんど又はまったく代謝されないことが示された．

ビラスチンの肝代謝での種差を検討するために［$^{14}$C］-ビラスチンを用いて *in vitro* 代謝試験を実施した．この検討は，ラット及びイヌの凍結保存肝細胞を使用して実施された．いずれのインキュベーションでも［$^{14}$C］-ビラスチンの割合に経時的な変化を認めず，検討した動物種では［$^{14}$C］-ビラスチンは代謝されなかった．以上のことから，［$^{14}$C］-ビラスチンはこの *in vitro* 試験系で代謝的に安定であった．

肝臓及び肺での代謝を検討するため，ラットにビラスチンを 10 mg/kg の用量で動脈内，静脈内及び門脈内に単回投与した後の薬物速度論的パラメータを比較した．いずれの投与経路でも AUC に有意な差を認めなかったことから，肝臓代謝及び肺代謝の程度は低いことが示唆された．算出した肝臓及び肺のビラスチン抽出率が極めて低いことから，肝臓及び肺ではビラスチンはほとんど代謝されないことが明らかとなった．

［$^{14}$C］-ビラスチンをラット及びイヌに単回経口投与し，尿，糞，胆汁及び血漿中に存在する代謝物を検討した．ラット及びイヌの尿，糞及び血漿中には主として未変化体が存在した．ラットの胆汁中には主として 2 種の水酸化体のグルクロン酸抱合体が存在し，未変化体及び水酸化体も推定された．

［$^{14}$C］-ビラスチンを単回経口投与したときの代謝は，ラットとイヌで類似していた．ラット及びイヌでは，ビラスチンは水酸化，水酸化体のグルクロン酸抱合化，脱エチル化，直接抱合化又は開裂後に抱合される過程により代謝されると推定された．

ラットを用いて，ビラスチンの単回経口投与後及び静脈内投与後の未変化体の尿中及び糞中排泄率を検討した．ビラスチンの平均尿中排泄率は，10 mg/kg 静脈内投与で 4.98%，10 mg/kg 経口投与で 1.04%，20 mg/kg 経口投与で 1.64%であった．排泄は 0～24 時間でほぼ終了し，大部分は 0～8 時間に排泄された．尿試料の酵素的加水分解処理を行ってもビラスチンの増加を認めなかったことから，ビラスチンのグルクロン酸抱合体は尿中に存在しないことが判明した．

単回経口投与又は単回静脈内投与後のビラスチンの糞中排泄について，ラットを用いて検討した．投与後 96 時間までに経口投与及び静脈内投与でそれぞれ 47.73%及び 27.51%が糞中に排泄され，いずれの投与経路でも主排泄経路は糞中排泄であった．ラット糞中にビラスチンのグルクロン酸抱合体は検出されなかった．

ラットに［$^{14}$C］-ビラスチンを単回経口投与し，放射能の尿及び糞中排泄を検討した．その結果，放射能の大部分が糞中に排泄され，168 時間までの平均糞中放射能排泄率は 83.5%であった．尿排泄は低く 12.3%であった．胆管にカニュレーションを施したラットに［$^{14}$C］-ビラスチンを経口投与し，放射能の胆汁排泄を検討した．48 時間までの糞中，胆汁中及び尿中排泄率はそれぞれ 76.4%，16.7%及び 7.48%であった．これらの結果から，投与された［$^{14}$C］-ビラスチンに由来する総放射能の排泄は速やかであり，投与放射能の大部分（無処置ラットでは約 93%，胆管にカニュレーションを施したラットでは約 96%）は投与後 24 時間以内に排泄され，投与 168 時間までに体内からほぼ消失した．胆管にカニュレーションを施したラットでの尿中及び胆汁中排泄率より，経口投与後の吸収率は約 24%以上と推定された．

イヌに［$^{14}$C］-ビラスチンを 40 mg/kg の用量で単回経口投与し，放射能の尿及び糞中排泄を検討した．投与後 168 時間までに 92.6%が糞中に排泄され，尿中排泄率は 3.8%であった．投与量の約 93%が 48 時間以内に排泄された．

授乳ラットに[$^{14}$C]-ビラスチンを 20 mg/kg で単回経口投与し放射能の乳汁中排泄を検討した．その結果，乳汁中に放射能の移行を認め，乳汁中放射能濃度は投与後 0.5 時間で最も高い値を示した後，血漿中放射能濃度と並行に消失した．乳汁中放射能は血漿中放射能よりも低く推移し，投与後 24 時間では血漿及び乳汁ともに検出限界以下となった．

ラットにおいて P-gp 阻害剤の前投与によりビラスチンの AUC 及び $C_{max}$ が有意に増加したことから，ビラスチンはラット P-gp の基質であることが示唆された．

### 2.6.4.10　図表

補足の表は本文内の概要の適切な箇所に含めており，また追加情報を薬物動態試験の概要表（第 2.6.5 項）に示した．

# ビラノア錠 20 mg

# 第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

# 2.6.5　薬物動態試験の概要表

# 大鵬薬品工業株式会社

# 目次

**目次 ..... 2**
2.6.5 薬物動態試験の概要表 ..... 4
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 ..... 4
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 ..... 7
2.6.5.3 吸収：単回投与 ..... 8
2.6.5.3.1 単回経口投与後の血漿中濃度（ラット） ..... 8
2.6.5.3.2 単回経口投与後の血漿中濃度（イヌ） ..... 9
2.6.5.3.3 単回静脈内投与後の血漿中濃度（ラット，イヌ） ..... 10
2.6.5.3.4 単回経口投与後の薬物動態（結晶形の比較，ラット） ..... 11
2.6.5.4 吸収：反復投与 ..... 12
2.6.5.5 分布 ..... 13
2.6.5.5.1 組織分布-1（ラット，全身オートラジオグラム） ..... 13
2.6.5.5.2 組織分布-2（ラット） ..... 15
2.6.5.6 蛋白結合 ..... 17
2.6.5.7 妊娠又は授乳動物における試験 ..... 18
2.6.5.7.1 胎盤通過-1（全身オートラジオグラム） ..... 18
2.6.5.7.2 胎盤通過-2 ..... 19
2.6.5.7.3 乳汁移行 ..... 20
2.6.5.8 その他の分布試験 ..... 21
2.6.5.9 代謝：*In vivo* ..... 22
2.6.5.9.1 *In vivo* 代謝-1（ラット） ..... 22
2.6.5.9.2 *In vivo* 代謝-2（ラット） ..... 23
2.6.5.9.3 *In vivo* 代謝（ラット及びイヌ） ..... 24
2.6.5.10 代謝：*In vitro* ..... 27
2.6.5.10.1 *In vitro* 代謝（ラット，ウサギ及びイヌ肝ミクロソーム） ..... 27
2.6.5.10.2 *In vitro* 代謝（ラット及びイヌ肝細胞） ..... 28
2.6.5.11 イヌ及びラットの推定代謝経路 ..... 29
2.6.5.12 薬物代謝酵素の誘導／阻害 ..... 30
2.6.5.13 排泄 ..... 31
2.6.5.13.1 尿中（ラット） ..... 31
2.6.5.13.2 糞中（ラット） ..... 32
2.6.5.13.3 尿及び糞中（ラット） ..... 33
2.6.5.13.4 尿及び糞中（イヌ） ..... 34
2.6.5.13.5 胆汁中（ラット） ..... 35
2.6.5.14 薬物相互作用 ..... 36
2.6.5.15 その他 ..... 37

※F-96221-BM Bilastine 又は Bilastine はいずれもビラスチンを指す.
各試験報告書中の F-96221-BM 又は F-96221-BM1 はいずれもビラスチンを指す.

# 2.6.5 薬物動態試験の概要表

## 2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

Pharmacokinetics Overview **Test Article:** ：bilastine

| Type of Study | Test System | Method of Administration | Testing Facility | Study No. | Location in CTD |
|---|---|---|---|---|---|
| **Absorption** | | | | | |
| Pharmacokinetic linearity after oral administration in male Wistar rats. Part II | Wistar rat | Oral / Intravenous | FAES FARMA SA, Spain | [redacted]10 | 4.2.2.2.1 |
| Pharmacokinetic linearity after oral administration. Beagle dogs. | Beagle dog | Oral | FAES FARMA SA, Spain | [redacted]06 | 4.2.2.2.2 |
| Intravenous pharmacokinetics in dogs. dose=10 mg/kg | Beagle dog | Intravenous | FAES FARMA SA, Spain | [redacted]06 | 4.2.2.2.3 |
| Compared pharmacokinetics, oral administration. D=10mg/kg. Batch [redacted] (polymorph [redacted]). Male Wistar rat. | Wistar rat | Oral | FAES FARMA SA, Spain | [redacted]16 | 4.2.2.2.4 |
| **Distribution** | | | | | |
| The tissue distribution of total radioactivity in the rat following oral administration of [$^{14}$C]-bilastine. (quantitative whole body autoradiography) | Male albino and pigmented rat and pregnant female albino rat | Oral | [redacted], UK | 186121 | 4.2.2.3.1 |
| Bilastine. plasma protein binding. | Plasma of rat, mouse, rabbit, dog, and human | *In vitro* | FAES FARMA SA, Spain | [redacted]08 | 4.2.2.3.2 |
| 放射性標識体を用いたラットにおける bilastine の組織及び臓器への分布の検討 | Male albino rat | 経口 | 大鵬薬品工業株式会社，日本 | [redacted]DA10 | 4.2.2.3.3 |
| Placental and embryo fetal transfer study of $^{14}$C-bilastine in pregnant rats. | Crl:CD(SD) rat | Oral | [redacted], Japan | [redacted]040-106 | 4.2.2.3.4 |

## 2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

Pharmacokinetics Overview **Test Article:** : bilastine

| Type of Study | Test System | Method of Administration | Testing Facility | Study No. | Location in CTD |
|---|---|---|---|---|---|
| **Metabolism** | | | | | |
| ***In Vitro* Studies** | | | | | |
| Study of the metabolism of item F-96221-BM1 in microsomes of murine and rabbit origin. | Rat and rabbit hepatic microsomes | *In vitro* | [redacted], Spain | [redacted]-7080 | 4.2.2.4.1 |
| Study of the metabolism of item F-96221-BM1 in microsomes of canine origin. | Dog hepatic microsomes | *In vitro* | [redacted], Spain | [redacted]-7075 | 4.2.2.4.2 |
| Bilastine: species variation in the *in vitro* hepatic metabolism of [$^{14}$C]-bilastine. | Rat and dog hepatocytes | *In vitro* | [redacted], UK | 779911 | 4.2.2.4.3 |
| ***In Vivo* Studies** | | | | | |
| Presystemic metabolism in male Wistar rats. | Wistar rat | Intraarterial, intravenous, hepatic-portal | FAES FARMA SA, Spain | [redacted]12 | 4.2.2.4.4 |
| Determination of the amount of glucuronide conjugate of F-96221-BM compound in rat feces samples. | Wistar rat | Oral / Intravenous | [redacted], Spain | [redacted]-05 | 4.2.2.4.5 |
| Investigation of the nature and identity of radiolabelled metabolites present in excreta, bile and plasma collected from rats and excreta and plasma collected from dogs following oral administration of [$^{14}$C]-bilastine. | Beagle dog and Sprague Dawley rat | Oral | [redacted], UK | 211990 | 4.2.2.4.6 |

## 2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

| Pharmacokinetics Overview | | | **Test Article:** | : bilastine | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Type of Study** | **Test System** | **Method of Administration** | **Testing Facility** | **Study No.** | **Location in CTD** |
| **Excretion** | | | | | |
| Urinary excretion of male Wistar rats. | Wistar rat | Oral / Intravenous | FAES FARMA SA, Spain | aaaaa10 | 4.2.2.5.1 |
| Determination of the compound F-96221-BM in samples of rat feces by means of matrix solid-phase dispersion and HPLC. | Wistar rat | Intravenous / Oral | [redacted] Spain | [redacted]-01 | 4.2.2.5.2 |
| The disposition of [$^{14}$C]- bilastine in the rat following oral administration. | Sprague Dawley rat | Oral | [redacted], UK | 184700 | 4.2.2.5.3 |
| The disposition of [$^{14}$C]- bilastine in the dog following oral administration. | Beagle dog | Oral | [redacted], UK | 184716 | 4.2.2.5.4 |
| The milk excretion of radioactivity of $^{14}$C-bilastine. | Crl:CD(SD) rat | Oral | [redacted] Japan | [redacted]040-105 | 4.2.2.5.5 |
| **Pharmacokinetic Drug Interactions** | | | | | |
| Influence of P-glycoprotein on the pharmacokinetics of F-96221-BM1 in the rat. | Wistar rat | Oral | [redacted] Spain | [redacted]-0001-FA | 4.2.2.6.1 |

## 2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

バリデーション結果の詳細は表 2.6.4.2.1-1 に示した.

| Study No. | Study | Facility | Location in CTD |
|---|---|---|---|
| [redacted]06 | F-96221-BM Validation of analytical method MPKA01_v.2. in male Wistar rat plasma. | FAES FARMA,SA, Spain | 4.2.2.1.1 |
| Annex I [redacted]06 | F-96221-BM Partial validation of analytical method MPKA01_v.1. in male Wistar rat plasma. | | |
| Annex II [redacted]06 | F-96221-BM1 Partial validation of analytical method MPKA01 in CD-1 mouse plasma. | | |
| Annex III [redacted]06 | F-96221-BM1 Validation of analytical method MPKA01 for analysis of bilastine in mouse plasma: Extension of stability study. | | |
| [redacted]01 | F-96221-BM Retrospective validation of analytical method MPPR1. Male Wistar rats. | FAES FARMA,SA, Spain | 4.2.2.1.2 |
| [redacted]04 | F-96221-BM Validation of analytical method MPKA02_v.1. Male Wistar rats. | FAES FARMA,SA, Spain | 4.2.2.1.3 |
| [redacted]05 | F-96221-BM Validation of analytical method MPPP2. Beagle dogs. | FAES FARMA,SA, Spain | 4.2.2.1.4 |
| [redacted]03 | Validation of analytical method MPKA01 for F-96221-BM1 analysis in dog plasma. | FAES FARMA,SA, Spain | 4.2.2.1.5 |
| [redacted]03 | Validation of analytical method MPKA01 for analysis of F-96221-BM1 in rabbit plasma. | FAES FARMA,SA, Spain | 4.2.2.1.6 |
| [redacted]-06 | Analytical method validation for compound F-96221-BM in rat feces samples by means of matrix solid-phase dispersion and HPLC. | [redacted], Spain | 4.2.2.1.7 |

## 2.6.5.3　吸収：単回投与

### 2.6.5.3.1　単回経口投与後の血漿中濃度（ラット）

**Test Article:** ：bilastine

**Location in CTD:** ：4.2.2.2.1

**Study No.:** ：[redacted]10

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Species / Strain** | Rats / Wistar | | | | |
| **Gender (M / F) / Number of animals** | M / 8 | M / 8 | M / 4 | M / 3 | |
| **Feeding condition** | Fasted | Fasted | Fasted | Fasted | |
| **Vehicle / Formulation** | Suspension in 0.5% CMC-600 | Suspension in 0.5% CMC-600 | Suspension in 0.5% CMC-600 | Suspension in 0.5% CMC-600 | |
| **Method of Administration** | Oral | Oral | Oral | Oral | |
| **Dose (mg/kg)** | 5 | 10 | 20 | 40 | |
| **Sample (e.g., whole blood, plasma, serum)** | Plasma | Plasma | Plasma | Plasma | |
| **Analyte** | Bilastine | Bilastine | Bilastine | Bilastine | |
| **Assay** | HPLC / Fluorescence | HPLC / Fluorescence | HPLC / Fluorescence | HPLC / Fluorescence | |
| **PK parameters:** | | | | | |
| $t_{max}$ (hr) | 0.42 ± 0.28 | 0.42 ± 0.31 | 0.21 ± 0.05 | 0 33 ± 0.14 | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 269.3 ± 103.9 | 334.6 ± 247.0 | 1030.5 ± 387.8 | 2306.1 ± 928.3 | |
| $AUC_{0-24}$ (ng･hr/mL) | 322.3 ± 172.6 | 920.9 ± 355.9 | 1629.0 ± 431.8[1)] | 2198.1 ± 537.6 | |
| $t_{1/2\beta}$(hr) | 18.94 ± 14.06[1)] | 34.92 ± 12.08 | 10.40 ± 11.18[1)] | 4 20 ± 2.52 | |

**Additional Information:** Bilastine is rapidly absorbed from the gastrointestinal tract, with plasma levels being detected within 5 minutes. Peak plasma levels were attained approximately 24 minutes after administration (range 10 minutes to 1 hour) and the time to these peak levels ($t_{max}$) was unaffected by the dose.

The data represents the mean ± SD.　1)：n=3

## 2.6.5.3.2 単回経口投与後の血漿中濃度（イヌ）

**Test Article:** : bilastine

**Location in CTD:** : 4.2.2.2.2

**Study No.:** : [redacted]06

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Species / Strain** | Dog / Beagle | | |
| **Gender (M / F) / Number of animals** | M / 2, F / 2 | M / 2, F / 2 | M / 2, F / 2 |
| **Feeding condition** | Fasted | Fasted | Fasted |
| **Vehicle / Formulation** | Suspension in 0.5% CMC-600 | Suspension in 0.5% CMC-600 | Suspension in 0.5% CMC-600 |
| **Method of Administration** | Oral (into mouth) | Oral (into mouth) | Oral (into mouth) |
| **Dose (mg/kg)** | 10 | 20 | 50 |
| **Sample (e.g., whole blood, plasma, serum)** | Plasma | Plasma | Plasma |
| **Analyte** | Bilastine | Bilastine | Bilastine |
| **Assay** | HPLC / Fluorescence | HPLC / Fluorescence | HPLC / Fluorescence |
| **PK parameters:** | | | |
| $t_{max}$ (hr) | 1.38 ± 0.75 | 1.75 ± 0.65 | 2.13 ± 0.48 |
| $C_{max}$ (μg/mL) | 2.78 ± 1.54 | 6.55 ± 4.67 | 17.69 ± 3.21 |
| $AUC_{0-24}$ (μg･hr/mL) | 5.69 ± 1.08 | 13.52 ± 5.45 | 38.59 ± 10.76 |
| $t_{1/2\beta}$ (hr) | 13.87 ± 19.23 | 53.29 ± 26.08 | 77.23 ± 84.96 |

| | |
|---|---|
| **Additional Information:** | Bilastine is rapidly absorbed from the gastrointestinal tract, with a rapid distribution ($t_{1/2\alpha}$= 0.91 hr, 0.91 hr and 0.73 hr at 10, 20 and 50 mg/kg) and a slow elimination ($t_{1/2\beta}$).<br>The data represents the mean ± SD. |

## 2.6.5.3.3 単回静脈内投与後の血漿中濃度（ラット，イヌ）

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | **Test Article:** | : bilastine |
| | | **Location in CTD:** | : 4.2.2.2.1, 4.2.2.2.3 |
| | | **Study No.:** | : [redacted]10 (Wistar rat) and [redacted]06 (Beagle dog) |
| **Species / Strain** | | Rat / Wistar | Dog / Beagle |
| **Gender (M / F) / Number of animals** | | M / 4 | M / 2, F / 1 |
| **Feeding condition** | | Fasted | Fasted |
| **Vehicle / Formulation** | | solution in 1N HCl+ 0.6% NaCl | solution in 0.1N HCl+ 0.9% NaCl |
| **Method of Administration** | | Intravenous | Intravenous |
| **Dose (mg/kg)** | | 10 | 10 |
| **Sample (e g., whole blood, plasma, serum)** | | Plasma | Plasma |
| **Analyte** | | Bilastine | Bilastine |
| **Assay** | | HPLC / Fluorescence | HPLC / Fluorescence |
| **PK parameters:** | | | |
| $t_{1/2\alpha}$ (hr) | | 0.15 ± 0.02 | 0 31 ± 0.04 |
| $t_{1/2\beta}$ (hr) | | 0.59 ± 0.29 | 2.02 ± 0.69 |
| $K_{12}$ ($hr^{-1}$) | | 0.42 ± 0.17 | 0.604 ± 0.234 |
| $K_{21}$ ($hr^{-1}$) | | 1.59 ± 0.64 | 0.630 ± 0.307 |
| $V_\beta$ (L/kg) | | 2.78 ± 0.92 | 1.70 ± 0.598 |
| CL (L/hr/kg) | | 3.42 ± 0.58 | 0 583 ± 0.008 |
| Vc (L/kg) | | 0.65 ± 0.025 | 0.447 ± 0.067 |
| $AUC_{0\text{-}inf}$ (μg･hr/mL) | | 2.9925 ± 0.57271 | 17.53 ± 1.02 |
| **Additional Information:** | The pharmacokinetics of bilastine after intravenous administration can be defined by a two compartment model. There is little distribution to the peripheral compartment with a rapid distribution and a slow elimination.<br>The data represents the mean ± SD. | | |

## 2.6.5.3.4　単回経口投与後の薬物動態（結晶形の比較，ラット）

**Test Article:** ：bilastine (Batch [redacted], Polymorph type [redacted])
(Batch No. [redacted] [[redacted] of polymorph type [redacted]] was used in the Study [redacted]10]

**Location in CTD:** ：4.2.2.2.4

**Study No.:** ：[redacted]16

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Batch Number / Polymorph** | [redacted] / type [redacted] | [redacted] / type [redacted] | |
| **Species / Strain** | Rat / Wistar | Rat / Wistar | |
| | | (Data from Study [redacted]10 ; Analytical Batch :[redacted]1300) | |
| **Gender (M / F) / Number of animals** | M / 5 | M / 4 | |
| **Feeding condition** | Fasted | Fasted | |
| **Vehicle / Formulation** | Suspension in 0.5% CMC-600 | Suspension in 0.5% CMC-600 | |
| **Method of Administration** | Oral Gavage | Oral Gavage | |
| **Dose (mg/kg)** | 10 | 10 | |
| **Sample (e.g., whole blood, plasma, serum)** | Plasma | Plasma | |
| **Analyte** | Bilastine | Bilastine | |
| **Assay** | HPLC / Fluorescence | HPLC / Fluorescence | |
| **PK parameters:** | | | |
| $AUC_{0\text{-}24}$ (ng･hr/mL) | 697.22 ± 343.64 | 833.46 ± 470.68 | p=0.630 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 611.98 ± 393.16 | 466.86 ± 295.30 | p=0.561 |
| $t_{max}$ (hr) | 0.32 ± 0.17 | 0.29 ± 0.14 | p=0.818 |

| | |
|---|---|
| **Additional Information:** | The data represents the mean ± SD.<br>T-test was performed for the statistical analysis with a significance level of α=0.05. |

### 2.6.5.4 吸収：反復投与

実施していない.

## 2.6.5.5 分布

### 2.6.5.5.1 組織分布-1（ラット，全身オートラジオグラム）

**Test Article:** : bilastine
**Location in CTD:** : 4.2.2.3.1
**Study No.:** : 186121

| | | |
|---|---|---|
| **Species / Strain:** | Rat / Sprague Dawley and Lister Hooded | |
| **Gender (M / F) / Number of animals:** | M / 10 | |
| **Feeding condition:** | Fasted | |
| **Vehicle / Formulation:** | CMC 0.5% | |
| **Method of Administration:** | Oral | |
| **Dose (mg/kg):** | 20 | |
| **Radionuclide:** | $^{14}C$ | |
| **Dose (radioactivity):** | 3.7 MBq/kg | |
| **Sampling time:** | Male Albino rat (hr) | Male Pigmented rat (hr) |
| | 0.25, 0.5, 2, 24, 72, 168 | 2, 24, 168, 336 |

**Male Albino rat**

| | Concentration (µg equiv/g) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Tissues / organs | 0.25 | 0.5 | 2 | 24 | 72 | 168 hr |
| Adrenal (whole) | 0.09 | 0.36 | 0.44 | ND | ND | ND |
| Blood | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| Bone marrow | ND | ND | 0.10 | ND | ND | ND |
| Kidney (whole) | 0.08 | 0.41 | 0.80 | ND | ND | ND |
| Liver | 0.42 | 1.69 | 1.79 | 0 10 | ND | ND |
| Lung | 0.04 | 0.07 | 0.13 | ND | ND | ND |
| Pituitary gland | ND | ND | 0.20 | ND | ND | ND |

**Additional information:** The radioactivity concentrations in eye, uveal tract, brain and testes and other examined tissues were not detected at all analytical point.
ND : Not Distinguishable
N=1

## 2.6.5.5.1 組織分布-1（ラット，全身オートラジオグラム）（続き）

**Test Article:** : bilastine
**Location in CTD:** : 4.2.2.3.1
**Study No.:** : 186121

**Male Pigmented Rat**

| | Concentration (μg equiv/g) | | | |
|---|---|---|---|---|
| Tissues / organs | 2 | 24 | 168 | 336 hr |
| Adrenal (whole) | 0.39 | ND | ND | ND |
| Eye | 0.78 | 4.62 | 0.17 | 0.47 |
| Kidney (whole) | 1.28 | ND | ND | ND |
| Liver | 4.33 | 0.11 | ND | ND |
| Lung | 0.38 | ND | ND | ND |
| Pituitary gland | 0.60 | ND | ND | ND |
| Uveal Tract | 3.57 | 20.01 | 1.11 | 1.47 |

**Additional information:** The radioactivity concentrations in the other examined tissues were not detected at all analytical point.
ND : Not Distinguishable
N=1

## 2.6.5.5.2　組織分布-2（ラット）

**Test Article:** : bilastine
**Location in CTD:** : 4.2.2.3.3
**Study No.:** : [redacted]DA10

| | |
|---|---|
| **Species / Strain:** | Rat / Crl:CD (SD) |
| **Gender (M / F) / Number of animals:** | M / 12 |
| **Feeding condition:** | Fed |
| **Vehicle / Formulation:** | CMC･Na / 0.5% |
| **Method of Administration:** | Oral |
| **Dose (mg/kg):** | 20 |
| **Radionuclide:** | $^{14}C$ |
| **Dose (radioactivity):** | 3.62 MBq/kg |
| **Sampling time:** | 0.5, 3, 6, 12 hr |

Concentration (ng equiv/mL or g)

| Tissues / organs | 0.5 | | 3 | | 6 | | 12 hr | | $t_{1/2}$ (hr) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Conc. | T/B | Conc. | T/B | Conc. | T/B | Conc. | T/B | |
| Blood | 347 | 1.00 | 154 | 1.00 | 30.7 | 1.00 | BLQ | NC | 1.56 |
| Plasma | 516 | 1.44 | 155 | 1.02 | 38.3 | 0.440 | BLQ | NC | 1.47 |
| Brain | 12.6 | 0.0313 | 4.53 | 0.0220 | BLQ | 0.00 | BLQ | NC | NC |
| Pituitary gland | BLQ | 0.00 | BLQ | 0.00 | BLQ | 0.00 | BLQ | NC | NC |
| Eyeball | 67.9 | 0.184 | 66.9 | 0.443 | BLQ | 0.00 | BLQ | NC | NC |
| Harderian gland | 236 | 0.712 | 104 | 0.681 | 8.73 | 0.284 | BLQ | NC | 1.14 |
| Thyroid gland | 134 | 0.216 | 270 | 1.48 | BLQ | 0.00 | BLQ | NC | NC |
| Trachea | 126 | 0.234 | 189 | 1.19 | BLQ | 0.00 | BLQ | NC | NC |
| Thymus | 114 | 0.306 | 52.0 | 0.338 | 4.10 | 0.00 | BLQ | NC | 1.13 |
| Heart | 305 | 0.918 | 126 | 0.854 | 7.70 | 0.00 | BLQ | NC | 1.02 |

The data represents the mean value of 3 rats.

## 2.6.5.5.2 組織分布-2（ラット）（続き）

**Test Article:** : bilastine

**Location in CTD:** : 4.2.2.3.3

**Study No.:** : [redacted]DA10

| Tissues / organs | 0.5 | | 3 | | 6 | | 12 hr | | $t_{1/2}$ (hr) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Conc. | T/B | Conc. | T/B | Conc. | T/B | Conc. | T/B | |
| Lung | 425 | 1 16 | 188 | 1.25 | 22.7 | 0.383 | BLQ | NC | 1.29 |
| Liver | 9520 | 26.7 | 3450 | 22.8 | 673 | 8.43 | 137 | NC | 2.01 |
| Kidney | 2040 | 5.49 | 696 | 4.57 | 186 | 2 13 | 45.9 | NC | 2.37 |
| Adrenal gland | 373 | 1 16 | 171 | 1.08 | 79.0 | 0.00 | BLQ | NC | 2.47 |
| Spleen | 127 | 0.285 | 50.0 | 0.280 | BLQ | 0.00 | BLQ | NC | NC |
| Pancreas | 159 | 0.497 | 110 | 0.706 | 31.3 | 0.360 | BLQ | NC | 2.31 |
| White fat | 47.9 | 0.142 | 60.2 | 0.348 | 3.47 | 0.113 | BLQ | NC | 0.729 |
| Brown fat | 228 | 0.657 | 102 | 0.680 | 14.5 | 0.472 | BLQ | NC | 1.37 |
| Skeletal muscle | 130 | 0.393 | 95.2 | 0.577 | 6.27 | 0.204 | 3.57 | NC | 2.13 |
| Skin | 161 | 0.465 | 77.7 | 0.505 | 14.9 | 0.268 | BLQ | NC | 1.59 |
| Testis | 62.2 | 0.187 | 44.1 | 0.301 | 18.7 | 0.212 | 3.09 | NC | 2.34 |
| Stomach | 24500 | 83.4 | 12500 | 68.1 | 1290 | 7 35 | 18.0 | NC | 0.956 |
| Small intestine | 38600 | 137 | 31100 | 210 | 2320 | 16.0 | 200 | NC | 1.29 |
| Large intestine | 472 | 1 57 | 3170 | 22.1 | 5580 | 101 | 1250 | NC | 2.78 |
| Urinary bladder | 309 | 1 38 | 3350 | 17.3 | 426 | 4 35 | 51.6 | NC | 1.55 |

BLQ : Below the limit of quantification, NC :Not calculated

The data represents the mean value of 3 rats.

## 2.6.5.6 蛋白結合

**Test Article:** ：bilastine

**Test system:** ：*In vitro*

**Target entity, Test system and method:** ：Plasma / Mouse, Rat, Dog, Rabbit, Human / Ultrafiltration system

**Study No.**：[redacted]08　**Location in CTD**：4.2.2.3.2

| | Bilastine bound fraction (%) | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Concentration (μg/mL) | Mouse | | Rat | | Rabbit | Dog | | Human | |
| | Male | Female | Male | Female | Female | Male | Female | Male | Female |
| 50 | — | — | 75.64 | — | — | — | — | — | — |
| 10 | 71.33 | 79.92 | — | 82.05 | 58.25 | 57.76 | 65.03 | 83.84 | 82.20 |
| 5 | — | — | 80.31 | — | — | — | — | — | — |
| 1 | 77.27 | 80.60 | 84.16 | 84.23 | 55.03 | 58.30 | 61.51 | 87.03 | 84.22 |
| 0.5 | 68.90 | 82.06 | 81.47 | 85.87 | 57.61 | 62.24 | 62.32 | 88.99 | 86.00 |
| 0.2 | 76.47 | 85.90 | 84.26 | 86.92 | 54.52 | 62.93 | 65.24 | 90.04 | 85.88 |
| 0.1 | — | — | 72.67 | — | — | — | — | — | — |

**Additional Information:**

Significant differences in the percentage of free drug were observed between species (ANOVA, $p<0.001$). These differences were seen as higher percentage of free drug in female rabbits and in female and male dogs (about 40 ± 4%) when compared to other species (18 ± 6%). As the concentration of bilastine increased, there was a slight tendency of increasing free drug, possibly due to saturation of plasma protein binding, but the differences between the concentrations were not statistically significant.

－:Not examined

The data represents the mean value of 4 systems.

## 2.6.5.7 妊娠又は授乳動物における試験

### 2.6.5.7.1 胎盤通過-1（全身オートラジオグラム）

**Test Article:** : bilastine
**Location in CTD:** : 4.2.2.3.1
**Study No.:** : 186121

| | |
|---|---|
| **Species / Strain:** | Rat / Sprague Dawley |
| **Gender (M / F) / Number of animals:** | F / 3 |
| **Feeding condition:** | Fed |
| **Vehicle / Formulation:** | CMC / 0.5% |
| **Method of Administration:** | Oral |
| **Dose (mg/kg):** | 20 |
| **Radionuclide:** | $^{14}C$ |
| **Dose (radioactivity):** | 3.7 MBq/kg |

**Pregnant Female Albino Rats**

| | Concentration (µg equiv/g) | | |
|---|---|---|---|
| Tissues / organs | 0.5 | 2 | 24 hr |
| Adrenal (whole) | 1.64 | 1.05 | ND |
| Kidney (whole) | 11.37 | 1.93 | 0.13 |
| Liver | 74.95 | 12.10 | 0.19 |
| Lung | 1.49 | 0.42 | ND |
| Fetus | 0.09 | 0.08 | ND |

**Additional information:**

The radioactivity concentrations at 24 hours after administration in Adrenal cortex and medulla, Amniotic fluid, Aorta wall, Bladder, Blood, Bone marrow, Brain, Brown Fat, Caecum wall, Eye, Harderian Gland, Heart, Kidney cortex and medulla, Lachrymal gland internal and external, Large intestinal wall, Lymph node, Mammary tissue, Nasal turbinates, Oesophagus wall, Optic nerve, Ovary, Pancreas, Pituitary gland, Spleen Thymus and other examined tissues were not distinguishable except for Kidney, Liver, Lachrymal gland external and Uterus.

The distribution was more extensive and at higher levels than observed in male rats.

ND : Not Distinguishable

N=1

## 2.6.5.7.2　胎盤通過-2

**Test Article:** : bilastine
**Location in CTD:** : 4.2.2.3.4
**Study No.:** : [redacted]040-106

| | |
|---|---|
| **Species / Strain:** | Rat / Crl:CD (SD),　Day 18 of gestation and at administration |
| **Gender (M / F) / Number of animals:** | F / 15 |
| **Feeding condition:** | Fed |
| **Vehicle / Formulation:** | CMC･Na / 0.5% |
| **Method of Administration:** | Oral |
| **Dose (mg/kg):** | 20 |
| **Radionuclide:** | $^{14}C$ |
| **Dose (radioactivity):** | 3.7 MBq/kg |
| **Sampling time:** | 0.5, 1, 2, 6, 24 hr |

Concentration (ng equiv/g or mL)

| Tissues / organs | 0 5 | | 1 | | 2 | | 6 | | 24 hr | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Conc. | T / P | Conc. | T / P | Conc. | T / P | Conc. | T / P | Conc. | T / P |
| Plasma | 1372 | 1.00 | 534 | 1.00 | 222 | 1.00 | 91.0 | 1.00 | ND | NC |
| Blood | 975 | 0.711 | 406 | 0.760 | 172 | 0.775 | 70.1 | 0.770 | ND | NC |
| Placenta | 393 | 0.286 | 243 | 0.455 | 147 | 0.662 | 138 | 1.52 | 15 5 | NC |
| Amnion | 217 | 0.158 | 317 | 0.594 | 423 | 1.91 | 514 | 5.65 | 87.4 | NC |
| Amniotic fluid | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | NC |
| Fetus | 45.7 | 0.0333 | 41 5 | 0.0777 | 39.9 | 0.180 | 14.7 | 0.162 | ND | NC |
| Fetal blood | 43.6 | 0.0318 | 40.7 | 0.0762 | 30.8 | 0.139 | 25.7 | 0.282 | ND | NC |
| Fetal brain | ND | ND | 16 5 | 0.0309 | 19.2 | 0.0865 | ND | ND | ND | NC |
| Fetal heart | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | NC |
| Fetal lung | 45.5 | 0.0332 | 44.0 | 0.0824 | 24.9 | 0.112 | 15.2 | 0.167 | ND | NC |
| Fetal liver | 69.8 | 0.0509 | 60 1 | 0.113 | 43.8 | 0.197 | 29.0 | 0.319 | ND | NC |
| Fetal kidney | 58.0 | 0.0423 | 83 2 | 0.156 | ND | ND | ND | ND | ND | NC |

The data represents the mean value of 3 rats.
NC: Not calculated,　ND: Not detected

## 2.6.5.7.3 乳汁移行

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | **Test Article:** | : bilastine | |
| | | | **Location in CTD:** | : 4.2.2.5.5 | |
| | | | **Study No.:** | : [redacted]040-105 | |
| **Species / Strain:** | Rat / Crl:CD (SD), 11 to 12 day postpartum | | | | |
| **Gender (M / F) / Number of animals:** | F / 3 | | | | |
| **Feeding condition:** | Fed | | | | |
| **Vehicle / Formulation:** | CMC･Na / 0.5% | | | | |
| **Method of Administration:** | Oral | | | | |
| **Dose (mg/kg):** | 20 | | | | |
| **Radionuclide:** | $^{14}C$ | | | | |
| **Dose (radioactivity):** | 3.7 MBq/kg | | | | |
| **Sampling time:** | 0.5, 1, 2, 6, 24 hr | | | | |
| | Concentration (ng equiv/mL) | | | | |
| Tissues / organs | 0 5 | 1 | 2 | 6 | 24 hr |
| Plasma | 1323 | 680 | 226 | 88.1 | ND |
| Milk | 538 | 406 | 155 | 58.1 | ND |
| Milk / Plasma | 0.407 | 0.597 | 0.686 | 0.659 | NC |
| **Additional Information** | ND: Not detected, NC: Not calculated<br>The data represents the mean value of 3 rats. | | | | |

### 2.6.5.8 その他の分布試験

その他の分布試験は実施していない.

## 2.6.5.9 代謝：*In vivo*

### 2.6.5.9.1 *In vivo* 代謝-1（ラット）

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Species / Strain** | : Rats / Wistar | **Test Article:** | : bilastine |
| **Study No :** | : [redacted] (samples were obtained from [redacted]10) | **Location in CTD:** | : 4.2.2.4.5 ([redacted]10:4.2.2.5.1) |
| **Gender (M / F) / Number of animals** | : M / 3 | **Method of Administration** | : Oral or intravenous |
| **Feeding condition** | : fasted | **Dose (mg/kg)** | : 10 mg/kg |
| **Vehicle / Formulation** | : suspension in 0.5% CMC-600 (oral)<br>: solution in 1N HCl+ 0.6% NaCl (intravenous) | **Analyte** | : Bilastine |
| **Assay** | : Matrix solid-Phase dispersion and HPLC | | |

Excreted amount of administered bilastine in feces (µg)

| Rat No. | Sampling time | 8-24 hr | 24-48 hr | 48-72 hr | 72-96 hr | Total (µg) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 10 mg/kg oral | | | | | |
| 1 | Without hydrolysis | 1584.93 | 74 | 2.59 | 0.061 | 1661 |
| 1 | With hydrolysis | 1177 | 80.9 | 2.76 | 0.063 | 1260 |
| 2 | Without hydrolysis | 1439.45 | 98 | 2.7 | 0.220 | 1541 |
| 2 | With hydrolysis | 1111.9 | 110.04 | 1.89 | 0.22 | 1224 |
| 3 | Without hydrolysis | 1100.07 | 95 | 2.6 | 0.11 | 1198 |
| 3 | With hydrolysis | 1036.0 | 97.28 | 2.66 | 0.112 | 1136 |
| | 10 mg/kg intravenous | | | | | |
| 1 | Without hydrolysis | 678.65 | 12.23 | 0.32 | 0.075 | 691 |
| 1 | With hydrolysis | 652 | 15.41 | 0.35 | 0.106 | 668 |
| 2 | Without hydrolysis | 820.4 | 30.01 | 6.0 | 0.29 | 857 |
| 2 | With hydrolysis | 880.6 | 33.21 | 7.30 | 0.32 | 921 |
| 3 | Without hydrolysis | 764.33 | 428 | 0.55 | 0.31 | 808 |
| 3 | With hydrolysis | 680 | 41.23 | 0.581 | 0.07 | 722 |

The data represents the mean value of 2 experiments.

## 2.6.5.9.2 *In vivo* 代謝-2（ラット）

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Species / Strain** | : Rat / Wistar | **Test Article:** | : bilastine |
| **Study No.:** | : [redacted]12 | **Location in CTD:** | : 4.2.2.4.4 |
| **Gender (M / F) / Number of animals** | : M / 5 | **Method of Administration** | : Intraarterial, Intravenous and Hepatoportal |
| **Feeding condition** | : fasted | **Dose (mg/kg)** | : 10 mg/kg |
| **Vehicle / Formulation** | : solution in 1N HCl+ 0.6% NaCl | **Analyte** | : Bilastine |

| **Dose:** | : 10 mg/kg | | |
|---|---|---|---|
| Administration Route: | Intraarterial | Intravenous | Hepatoportal |
| $AUC_{0-6}$ | 9.181 | 9.246 | 9.762 |
| $AUC_{0-inf}$ | 11.615 | 9.377 | 10.364 |
| $AUC_{normalised}$ | 0.897 | 0.892 | 1.034 |
| CL (L/hr/kg) | 1.11 | 1.12 | 0.97 |
| **Additional Information:** | No significant differences in the AUCs, clearance and distribution volume were shown, indicating the low contribution of liver and lung metabolism. It might be supposed that presystemic metabolism would only take place in the gastro-intestinal tract.<br>Pharmacokinetic parameters were estimated using mean plasma concentration profile of bilastine for each administration group. | | |

## 2.6.5.9.3 *In vivo* 代謝（ラット及びイヌ）

**Quantitative Distribution of Metabolites in Urine, Feces, Bile and Plasma from Rats Following a Single Oral Administration of [$^{14}$C]-Bilastine**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Species / Strain** : Rat / Sprague Dawley | **Study No.:** : 211990 | **Test Article:** : bilastine | |
| **Gender (M / F) / Number of animals** : M / 4 (intact) + M / 4 (bile duct cannulated) | | **Location in CTD:** : 4.2.2.4.6 | |
| **Vehicle / Formulation** : 0.25% (w/v) xanthan gum | **Feeding condition** : Fed | **Method of Administration** : Oral by gavage | **Dose (mg/kg)** 275 mg/kg |
| **Assay** : HPLC / MS with concurrent radiodetection | | | |

**Urine, Feces and Bile**

| Species | Animal No. | Sample | Sampling period | % Dose in Sample | Component as % Dose | | | | | | | | | Recovery During Sample Processing (%) | Loss During Processing (% Dose) | Total Recovery (% Dose) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Bilastine | M2 | M3 | M4 | M6 | M8 | M9 | M11 | M12 | | | |
| | | | | | R.Rt 1.00 | R.Rt 0 24 | R.Rt 0.40 | R.Rt 0.50 | R.Rt 0.60 | R.Rt 0.70 | R.Rt 0.75 | R.Rt 1.08 | R.Rt 1.11 | | | |
| Rat (Intact) | 001M-004M | Urine | 0-24 hr | 12.07 | 11.19 | 0 20 | ND | 0.41 | ND | 0.27 | ND | ND | ND | 100.00 | 0.00 | 12.07 |
| | 001M-004M | Feces | 0-24 hr | 80.58 | 61.09 | ND | ND | ND | 3.41 | 1.58 | 7.96 | ND | ND | 91.90 | 6.53 | 80.59 |
| Rat (Bile Duct Cannul.) | 009M-012M | Urine | 0-24 hr | 7.15 | 6.59 | ND | ND | ND | ND | 0.30 | 0.14 | ND | ND | 98.36 | 0.12 | 7.15 |
| | 009M-012M | Bile | 0-24 hr | 16.52 | 4.92 | 0.48 | 2.24 | 5.56 | 0.81 | 0.76 | 0.46 | 0.16 | 0.41 | 95.56 | 0.73 | 16.53 |
| | 009M-012M | Feces | 0-24 hr | 72.57 | 65 18 | ND | ND | ND | ND | 1.44 | ND | ND | ND | 91.80 | 5.95 | 72.57 |

**Plasma**

| Species | Animal No. | Sample | Sampling Time | Sample Conc. (µg equiv/g) | Component as µg equiv/mL | | | | | | | Recovery During Sample Processing (%) | Loss During Processing (µg equiv/g) | Total Recovery (µg equiv/g)[A] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Bilastine | M1 | M4 | M6 | M8 | M10 | M13 | | | |
| | | | | | R.Rt 1.00 | R.Rt 0.11 | R.Rt 0.50 | R.Rt 0.60 | R.Rt 0.70 | R.Rt 0.93 | R.Rt 1.16 | | | |
| Rat (Intact) | 001M - 002M | Plasma | 1 hr | 15.059 | 9.422 | 0.382 | 0 290 | 0.379 | 0 124 | 0.317 | 0 311 | 93.54 | 0.973 | 12.198 |
| | 003M - 004M | Plasma | 4 hr | 3.348 | 1.321 | 0.082 | ND | ND | ND | ND | ND | 81.70 | 0.613 | 2.016 |

ND = Not detected R.Rt=Relative retention time; calculated with reference to the peak corresponding to bilastine A=Difference between Total Recovery and Sample Concentration is due to radioactivity collected in fractions which was detectable but below the lower limit of reliable determination (30 dpm above background).

The unit of the data for plasma is represented as µg/g in the report, however, in this table it is represented as µg/mL.

## 2.6.5.9.3 *In vivo* 代謝（ラット及びイヌ）（続き）

**Quantitative Distribution of Metabolites in Urine, Feces and Plasma from Dogs Following a Single Oral Administration of [$^{14}$C]-Bilastine**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Species / Strain** : Dog / Beagle | **Study No :** : 211990 (samples were obtained from184716) | **Test Article:** : bilastine | |
| **Gender (M / F) / Number of animals** : M / 4 | | **Location in CTD:** | : 4.2.2.4.6 (Study 184716:4.2.2.5.4) |
| **Vehicle / Formulation** : 0.25% (w/v) xanthan gum | **Feeding condition** : Fasted | **Method of Administration** : Oral by gavage | **Dose (mg/kg)** : 40 mg/kg (001M-002M) and 125 mg/kg (005M-006M) |
| **Assay** : HPLC / MS with concurrent radiodetection | | | |

**Urine and Feces**

| Animal No. | Sampling period | Sample | % Dose in Sample | Component as % Dose | | | | | Recovery During Sample Processing (%) | Loss During Processing (% Dose) | Total Recovery (% Dose) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Bilastine | M5 | M7 | M8 | M9 | | | |
| | | | | R.Rt 1.00 | R.Rt 0.53 | R.Rt 0.65 | R.Rt 0.70 | R.Rt 0.75 | | | |
| 001M - 002M | 0-72 hr | Urine | 5.49 | 3.33 | 0.26 | ND | 1.62 | 0.28 | 100.00 | 0.00 | 5.49 |
| 001M - 002M | 0-72 hr | Feces | 96.78 | 72.51 | ND | 2.41 | 8.21 | ND | 85.91 | 13.63 | 96.76 |

**Plasma**

| Animal No. | Sampling time | Sample Conc. (µg equiv/g) | Component as µg equiv/mL | | | Recovery During Sample Processing (%) | Loss During Processing (µg equiv/g) | Total Recovery (µg equiv/g)[A] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Bilastine | M1 | M8 | | | |
| | | | R.Rt 1.00 | R.Rt 0.11 | R.Rt 0.70 | | | |
| 005M-006M | 1 hr | 7.958 | 3.919 | 1.304 | 0.465 | 92.16 | 0.624 | 6.312 |
| 005M-006M | 4 hr | 1.985 | 0.305 | ND | ND | 93.96 | 0.120 | 0.425 |

ND=Not detected. R Rt=Relative retention time; calculated with reference to the peak corresponding to bilastine. A=Difference between Total Recovery and Sample Concentration is due to radioactivity collected in fractions which was detectable but below the lower limit of reliable determination (30 dpm above background).

The unit of the data for plasma is represented as µg/g in the report, however, in this table it is represented as µg/mL.

## 2.6.5.9.3 *In vivo* 代謝（ラット及びイヌ）（続き）

**Summary of Components Identified in Excreta and Plasma Following Oral Administration of [$^{14}$C]-Bilastine to Rats and Dogs (Study 211990)**

| Metabolite Code | Approximate Rt (min) | *m/z* $[M+H]^+$ | Species | Proposed Formula | Monoisotopic Mass | Example Mass Measure | Error (ppm) | Proposed Identity |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| M1 | 4.1 | 477 | Rat and dog | Unknown | NA | NA | NA | Unknown |
| M2 | 9.8 | 466 | Rat | $C_{22}H_{32}N_3O_8$ | 466.2189 | 466.2187 | 0.5 | Glucuronide conjugate of piperidinyl hydroxy-benzimadazole |
| M3 | 15.5 | 656 | Rat | $C_{34}H_{46}N_3O_{10}$ | 656.3183 | 656.3182 | 0.2 | Glucuronide conjugate of hydroxy-bilastine |
| M4 | 19.4 | 656 | Rat | $C_{34}H_{46}N_3O_{10}$ | 656.3183 | 656.3157 | 4.0 | Glucuronide conjugate of hydroxy-bilastine |
| M5 | 20.5 | ND | Dog | Unknown | NA | NA | NA | Unknown |
| M6 | 23.3 | 480 | Rat | $C_{28}H_{38}N_3O_4$ | 480.2862 | 480.2867 | 1.0 | Hydroxy-bilastine |
| M7 | 24.9 | 436 | Dog | $C_{28}H_{38}N_3O_4$ | ND | ND | ND | Desethyl-bilastine |
| M8 | 27.3 | 436 | Rat and dog | $C_{26}H_{34}N_3O_3$ | 436.2600 | 436.2589 | 2.6 | Desethyl-bilastine |
| M9 | 29.4 | 480 | Rat and dog | $C_{28}H_{38}N_3O_4$ | 480.2862 | 480.2872 | 2.0 | Hydroxy-bilastine |
| M10 | 35.0 | ND | Rat | Unknown | NA | NA | NA | Unknown |
| Bilastine | 39.5 | 464 | Rat and dog | $C_{28}H_{38}N_3O_3$ | 464.2913 | 464.2910 | 0.7 | Bilastine |
| M11 | 41.9 | 640 | Rat | $C_{34}H_{46}N_3O_9$ | 640.3234 | 640.3246 | 1.9 | Glucuronide conjugate of bilastine |
| M12 | 42.9 | 640 | Rat | $C_{34}H_{46}N_3O_9$ | 640.3234 | 640.3205 | 4.5 | Glucuronide conjugate of bilastine |
| M13 | 43.5 | ND | Rat | Unknown | NA | NA | NA | Unknown |

ND = Not detected. NA = Not applicable. Rt=Retention time

## 2.6.5.10 代謝：*In vitro*

### 2.6.5.10.1 *In vitro* 代謝（ラット，ウサギ及びイヌ肝ミクロソーム）

**Test Article:** : bilastine

**Location in CTD:** : 4.2.2.4.1 , 4 2 2.4.2

**Study No.:** : [redacted]-7080 and [redacted]-7075

**Test system** : Cryopreserved hepatic microsomes from rat, rabbit, and dog

**Time** : 2 hours incubation time

**Concentration** : 20 µmol/L Bilastine, 0.4 mg/mL microsomal protein

Percent of bilastine recovered unchanged

| **Detection method** | LC/MS/MS | | HPLC / DAD | | LC/MS/MS | HPLC / DAD |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Test No. | Rat | Rabbit | Rat | Rabbit | Dog | Dog |
| 1 | 108.15 | 104.69 | 96.63 | 98.92 | 95.48 | 87.56 |
| 2 | 109.02 | 99.66 | 101 19 | 94.07 | 86.23 | 67.75 |
| 3 | 112.36 | 95.21 | 101 14 | 115.40 | | 69.31 |
| 4 | | 101.05 | 100.06 | 107.09 | | |
| 5 | | | 95.60 | 94.31 | | |
| | | | | | Amount metabolised: 9.14 ± 6.54 % by MS | 25.12 ± 11.01 % by DAD |

**Additional Information:** HPLC = High Performance Liquid Chromatography, MS = Mass Spectrometry, DAD = Diode Array Detector
One metabolite detected in the dog microsome experiment with a maximum at 480 m/z

## 2.6.5.10.2 *In vitro* 代謝（ラット及びイヌ肝細胞）

| | |
|---|---|
| **Test Article:** | : bilastine |
| **Location in CTD:** | : 4.2.2.4.3 |
| **Study No.:** | : 779911 |

**Test system：** Cryopreserved hepatocytes prepared from Sprague Dawley rat and Beagle dog

**Time:** : 0, 5, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 180 min

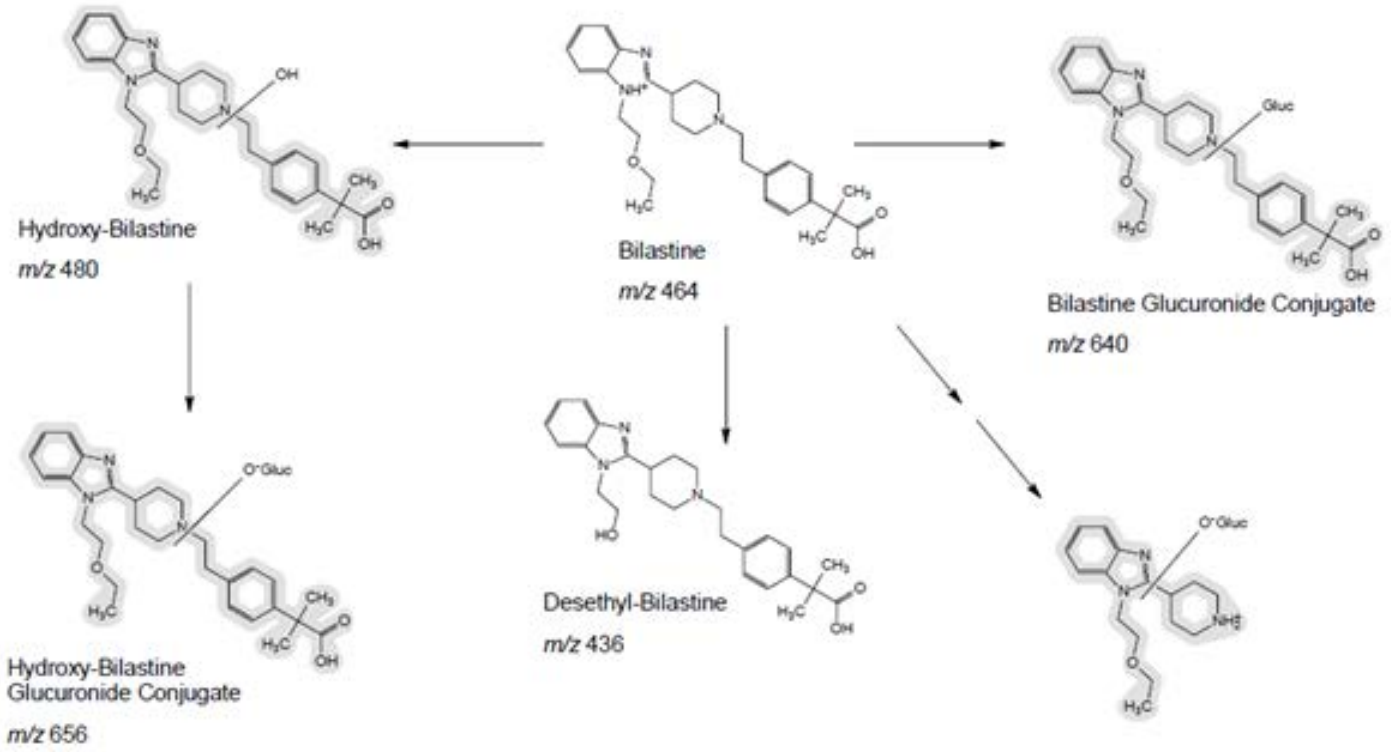
**Concentration:** : 2 μmol/L [$^{14}$C]-Bilastine

| Incubation time (min) | Rat | Dog |
|---|---|---|
| | % [$^{14}$C]-Bilastine remaining | |
| 0 | 100 | 100 |
| 5 | 100 | 100 |
| 15 | 100 | 100 |
| 30 | 100 | 100 |
| 45 | 100 | 100 |
| 60 | 100 | 100 |
| 75 | 100 | 100 |
| 90 | 100 | 100 |
| 120 | 100 | 100 |
| 180 | 100 | 100 |

**Additional Information:** The % of [$^{14}$C]-Bilastine present in post-incubation supernatants did not change with indicating that there was no metabolism of [$^{14}$C]-Bilastine in any of the species investigated.

## 2.6.5.11 イヌ及びラットの推定代謝経路

| | |
|---|---|
| **Test Article:** | : bilastine |
| **Location in CTD:** | : 4.2.2.4.6 |
| **Study No.:** | : 211990 |



### 2.6.5.12 薬物代謝酵素の誘導／阻害

ヒトの生体材料を用いて実施した結果を M 2.7.2 に示した.

## 2.6.5.13 排泄

### 2.6.5.13.1 尿中（ラット）

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | **Test Article:** | **bilastine** |
| **Species / Strain** | : Rat / Wistar | **Study number** | : [redacted]10 |
| **Gender (M / F) / Number of animals** | : M / 30 | **Location in CTD** | : 4.2.2.5.1 |
| **Feeding condition** | : Fasted | **Method of Administration** | : Oral by gavage or intravenous |
| **Vehicle / Formulation** | : 0.1N HCl in 0.9% NaCl for intravenous<br>: 0.5% CMC-600 for oral | **Dose (mg/kg)** | : 10 mg/kg intravenous, 10 or 20 mg/kg oral |
| **Assay** | HPLC - CS / fluorescence | **Analyte** | : Bilastine |

| | **Percent of dose recovered in urine within 96 hours** | | |
|---|---|---|---|
| | **10 mg/kg intravenous (n=8)** | **10 mg/kg oral (n=10)** | **20 mg/kg oral (n=10)** |
| **Direct injection** | 4.98 ± 2 93% | 1.04 ± 0.42% | 1.64 ± 1.06% |
| **Enzymatic hydrolysis(EH)** | 5.38 ± 3.06% | 1.28 ± 0.52% | 1.70 ± 1.03% |
| **EH control** | 5.43 ± 3.01% | 1.31 ± 0.55% | 1.68 ± 1.04% |
| **Acid hydrolysis** | 2.78 ± 1 56% | 0.58 ± 0.31% | 1.04 ± 0.63% |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Study number** | [redacted]10 | **Location in CTD** | : 4.2.2.5.1 |
| **Additional information:** | Enzymatic hydrolysis was performed to cleave glucuronide conjugates leading to a negligible increase. Acid hydrolysis caused an alteration of the substance leading to a decrease of recovered drug due to this alteration. No metabolisation of bilastine was detected.<br>The data represents the mean ± SD. | | |

## 2.6.5.13.2 糞中（ラット）

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | **Test Article:** | **:** bilastine |
| **Species / Strain** | : Rats / Wistar | | | **Location in CTD** |
| **Gender (M / F) / Number of animals** | : Male / 10 per group | **Method of Administration** | : Oral or intravenous | : 4.2.2.5.2 |
| **Feeding condition** | : fasted | **Dose (mg/kg)** | : 10 mg/kg | |
| **Vehicle / Formulation** | : suspension in 0.5% CMC-600 (oral)<br>: solution in 1N HCl+ 0.6% NaCl (intravenous) | **Analyte** | : Bilastine | |
| **Assay** | : Matrix solid-Phase dispersion and HPLC | **Study number** | : [redacted]-01 | |

| | **Percent of dose recovered in feces within 96 hours** | |
|---|---|---|
| **Rat Number** | **10 mg/kg intravenous** | **10 mg/kg oral** |
| **1** | 24.50 | 54.29 |
| **2** | 27.92 | 50.31 |
| **3** | 42.20 | 39.15 |
| **4** | 23.65 | 48.68 |
| **5** | 32.55 | 41.22 |
| **6** | 24.96 | 47.14 |
| **7** | 24.59 | 57.31 |
| **8** | 18.70 | 43.55 |
| **9** | 24.44 | 53.86 |
| **10** | 31.60 | 41.76 |
| **Mean** | 27.51 | 47.73 |
| **SD** | 6.53 | 6 23 |

## 2.6.5.13.3 尿及び糞中（ラット）

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | **Test Article:** | : bilastine |
| **Species / Strain** | : Rat / Sprague Dawley | | | | **Location in CTD** |
| **Gender (M / F) / Number of animals** | : M / 4 | | **Method of Administration** | : Oral by gavage | : 4.2.2.5.3 |
| **Feeding condition** | : Fasted | | **Dose (mg/kg)** | : 275 mg/kg | |
| **Vehicle / Formulation** | : 0.25% (w/v) xanthan gum solution | | **Analyte** | : $^{14}$C Bilastine | |
| **Assay** | : Liquid Scintillation Counting | | **Study number** | : 184700 | |

| **Excretion route** | **Urine** | **Feces** | **Cage Wash** | **Total** |
|---|---|---|---|---|
| **Time (hr)** | | | | |
| **0 - 24** | 12.07 ± 3.23 | 80.58 ± 12.16 | 3.62 ± 6.31 | --- |
| **0 - 48** | 12.25 ± 3.40 | 83.37 ± 11.76 | 3.84 ± 6.66 | --- |
| **0 - 72** | 12.26 ± 3.40 | 83.43 ± 11.75 | 3.86 ± 6.66 | --- |
| **0 - 96** | 12.27 ± 3.40 | 83.45 ± 11.75 | 3.87 ± 6.65 | --- |
| **0 - 120** | 12.27 ± 3.40 | 83.46 ± 11.76 | 3.88 ± 6.65 | --- |
| **0 - 144** | 12.27 ± 3.40 | 83.46 ± 11.76 | 3.89 ± 6.65 | --- |
| **0 - 168** | 12.27 ± 3.40 | 83.47 ± 11.76 | 3.90 ± 6.65 | 99.64 ± 3.66 |

## 2.6.5.13.4 尿及び糞中（イヌ）

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | **Test Article:** | : bilastine | |
| **Species / Strain** | : Dog / Beagle | | | | **Location in CTD** |
| **Gender (M / F) / Number of animals** | : M / 6 | **Method of Administration** | : Oral by gavage | | : 4.2.2.5.4 |
| **Feeding condition** | : Not stated | **Dose (mg/kg)** | : 40 or 125 mg/kg | | |
| **Vehicle / Formulation** | : 0.25% (w/v) xanthan gum solution | **Analyte** | : $^{14}$C Bilastine | | |
| **Assay** | : Liquid Scintillation Counting | **Study number** | : 184716 | | |

| **Dose** | 40 mg/kg | | | 125 mg/kg | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Excretion route** | **Urine** | **Feces** | **Cage Wash** | **Urine** | **Feces** | **Cage Wash** |
| **Time (hr)** | Percent of dose administered | | | | | |
| **0 - 6** | 1.20 ± 1.10 | — | — | 0.65 | — | — |
| **0 - 24** | 2.55 ± 0.50 | 40.28 ± 37.54 | 0 27 ± 0.28 | 4.71 | 82.93 | 2.00 |
| **0 - 48** | 3.50 ± 0.55 | 89.27 ± 5.81 | 0.81 ± 0.54 | 5.38 | 93.98 | 2.36 |
| **0 - 72** | 3.69 ± 0.54 | 91.85 ± 4.57 | 1.01 ± 0.59 | 5.49 | 96.77 | 2.52 |
| **0 - 96** | 3.73 ± 0.55 | 92.25 ± 4.65 | 1.06 ± 0.60 | 5.60 | 97.48 | 2.60 |
| **0 - 120** | 3.76 ± 0.55 | 92.44 ± 4.68 | 1 12 ± 0.66 | 5.68 | 97.78 | 2.66 |
| **0 - 144** | 3.77 ± 0.56 | 92.56 ± 4.74 | 1 16 ± 0.69 | 5.73 | 98.00 | 2.70 |
| **0 - 168** | 3.79 ± 0.57 | 92.62 ± 4.77 | 1 18 ± 0.69 | 5.79 | 98.64 | 3.50 |
| **Total (urine+feces+cage wash)** | | 97.60 ± 5.53 | | | 107.93 | |

—：No samples The data represents the mean ± SD of 4 dogs(40 mg/kg) or the mean value of 2 dogs(125 mg/kg).

## 2.6.5.13.5 胆汁中（ラット）

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | **Test Article:** | | : bilastine |
| **Species / Strain** | : Rat / Sprague Dawley (Bile-Duct Cannulated Rat) | | | | **Location in CTD** |
| **Gender (M / F) / Number of animals** | : M / 4 | **Method of Administration** | : oral | | : 4.2.2.5.3 |
| **Feeding condition** | : Fasted | **Dose (mg/kg)** | : 275 mg/kg | | |
| **Vehicle / Formulation** | : 0.25% (w/v) xanthan gum solution | **Analyte** | : $^{14}$C-bilastine | | |
| | | **Assay** | : liquid scintillation counting | | |
| | | **Study number** | : 184700 | | |

| **Excretion route** | **Urine** | **Feces** | **Bile** | **Cage Wash** | **G.I tract** | **Carcass** | **Total** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Time (hr)** | | | | | | | |
| **0 – 0.5** | --- | --- | 0.49 ± 0.46 | --- | --- | --- | --- |
| **0 – 1** | --- | --- | 5.02 ± 1.63 | --- | --- | --- | --- |
| **0 – 2** | --- | --- | 9.85 ± 3.01 | --- | --- | --- | --- |
| **0 – 4** | --- | --- | 13.24 ± 3.81 | --- | --- | --- | --- |
| **0 – 8** | --- | --- | 14.51 ± 4 12 | --- | --- | --- | --- |
| **0 – 24** | 7.15 ± 2.99 | 72.57 ± 7.71 | 16.51 ± 4 35 | 0.27 ± 0.12 | --- | --- | --- |
| **0 – 48** | 7.48 ± 2.94 | 76.40 ± 8.19 | 16.70 ± 4.49 | 0.30 ± 0.11 | 0.07 ± 0.04 | 0.07 ± 0.02 | 101.03 ± 1.62 |

The data represents the mean value of 4 rats.

## 2.6.5.14 薬物相互作用

| | | | |
|---|---|---|---|
| | **Test Article:** | : bilastine | |
| | **Location in CTD:** | **:** 4.2.2.6.1 | |
| | **Study No.:** | : [redacted]-0001-FA | |
| **Type of study:** | Influence of p-glycoprotein on the pharmacokinetics of Bilastine in the rat. | | |
| **Method:** | **Groups** | Control | Treated |
| | **Species / Strain** | Rat / Wistar | Rat / Wistar |
| | **Gender (M / F)/ Number of animals** | M / 4 | M / 5 |
| | **Feeding condition** | Fasted | Fasted |
| | **Vehicle / Formulation** | 0.5% CMC-600 | 0.5% CMC-600 |
| | **Method of Administration** | Oral | Oral |
| | **Dose (mg/kg)** | 20 | 20 |
| | **Valspodar (mg/kg) i.v. infusion** | Cremophor / ethanol / saline | 10 |
| | **Analyte / Assay** | Bilastine / HPLC + Fluorescence | |
| | **Sample collection times (min)** | 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 240, 360, 480. | |
| **Tabulated results:** | **Pharmacokinetics Parameters** | | |
| | **AUC (μg・min/mL)** | 61.18 ± 20.81 | 471.58 ± 68.83 |
| | **$C_{max}$ (μg/mL)** | 0.703 ± 0.121 | 6.246 ± 1.196 |
| | **$t_{max}$ (min)** | 17.50 ± 4.33 | 33.00 ± 5.61 |
| **Additional Information:** | The significant increase shown, both on the AUC and $C_{max}$, in the pretreated group suggests that Bilastine is a P-glycoprotein substrate.<br>The data represents the mean ± SD. | | |

### 2.6.5.15 その他

該当なし.