2024年7月改訂（第11版）

日本標準商品分類番号
87449

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

アレルギー性疾患治療剤

ビラノア®錠 20mg
ビラノアOD錠 20mg

Bilanoa® tablets / OD tablets

ビラスチン錠 / ビラスチン口腔内崩壊錠

剤形	ビラノア錠：素錠 ビラノアOD錠：口腔内崩壊錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ビラノア錠：1錠中にビラスチン20mgを含有する。 ビラノアOD錠：1錠中にビラスチン20mgを含有する。
一般名	和名：ビラスチン（JAN） 洋名：Bilastine（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	ビラノア錠　ビラノアOD錠 製造販売承認年月日：2016年 9月28日　2021年 9月27日 薬価基準収載年月日：2016年11月18日　2021年11月25日 販売開始年月日：2016年11月18日　2021年12月10日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：大鵬薬品工業株式会社 販売元：Meiji Seikaファルマ株式会社 提携先：FAES FARMA S.A. スペイン
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室 フリーダイヤル：(0120) 093-396 TEL：(03) 3273-3539　FAX：(03) 3272-2438 受付時間 9時～17時（土・日・祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/

本IFは2021年7月改訂（第1版）のビラノア錠20mgの電子添文及び、
2021年10月改訂（第2版）のビラノアOD錠20mgの電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

（2020年4月改訂）

1．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2．IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3．IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ. 5. 臨床成績」や「Ⅻ. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4．利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ. 概要に関する項目
1. 開発の経緯 …… 1
2. 製品の治療学的特性 …… 2
3. 製品の製剤学的特性 …… 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 …… 2
5. 承認条件及び流通･使用上の制限事項 …… 2
6. RMPの概要 …… 3

Ⅱ. 名称に関する項目
1. 販売名 …… 4
2. 一般名 …… 4
3. 構造式又は示性式 …… 4
4. 分子式及び分子量 …… 4
5. 化学名（命名法）又は本質 …… 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 …… 4

Ⅲ. 有効成分に関する項目
1. 物理化学的性質 …… 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 …… 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法 …… 6

Ⅳ. 製剤に関する項目
1. 剤形 …… 7
2. 製剤の組成 …… 7
3. 添付溶解液の組成及び容量 …… 8
4. 力価 …… 8
5. 混入する可能性のある夾雑物 …… 8
6. 製剤の各種条件下における安定性 …… 8
7. 調製法及び溶解後の安定性 …… 9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） …… 9
9. 溶出性 …… 9
10. 容器･包装 …… 9
11. 別途提供される資材類 …… 9
12. その他 …… 9

Ⅴ. 治療に関する項目
1. 効能又は効果 …… 10
2. 効能又は効果に関連する注意 …… 10
3. 用法及び用量 …… 10
4. 用法及び用量に関連する注意 …… 10
5. 臨床成績 …… 10

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 …… 32
2. 薬理作用 …… 32

Ⅶ. 薬物動態に関する項目
1. 血中濃度の推移 …… 42
2. 薬物速度論的パラメータ …… 47
3. 母集団（ポピュレーション）解析 …… 47
4. 吸　収 …… 47
5. 分　布 …… 47
6. 代　謝 …… 49
7. 排　泄 …… 49
8. トランスポーターに関する情報 …… 49
9. 透析等による除去率 …… 49
10. 特定の背景を有する患者 …… 50
11. その他 …… 50

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目
1. 警告内容とその理由 …… 51
2. 禁忌内容とその理由 …… 51
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 …… 51
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 …… 51
5. 重要な基本的注意とその理由 …… 51
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 …… 51
7. 相互作用 …… 52
8. 副作用 …… 53
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 …… 55
10. 過量投与 …… 55
11. 適用上の注意 …… 55
12. その他の注意 …… 55

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目
1. 薬理試験 …… 56
2. 毒性試験 …… 57

Ⅹ. 管理的事項に関する項目
1. 規制区分 …… 59
2. 有効期間 …… 59
3. 包装状態での貯法 …… 59
4. 取扱い上の注意 …… 59
5. 患者向け資材 …… 59
6. 同一成分･同効薬 …… 59
7. 国際誕生年月日 …… 59
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 …… 59
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 …… 59
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 …… 59
11. 再審査期間 …… 59
12. 投薬期間制限に関する情報 …… 59
13. 各種コード …… 59
14. 保険給付上の注意 …… 59

Ⅺ. 文献
1. 引用文献 …… 60
2. その他の参考文献 …… 66

Ⅻ. 参考資料
1. 主な外国での発売状況 …… 67
2. 海外における臨床支援情報 …… 68

ⅩⅢ. 備考
1. 調剤･服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 …… 70
2. その他の関連資料 …… 70

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ビラノア（一般名：ビラスチン・以下、本剤）は、スペインのFAES FARMA社が創製したヒスタミンH_1受容体拮抗薬である。海外では、12歳以上※1の季節性及び通年性アレルギー性鼻炎ならびに蕁麻疹※2を適応とし、1日1回20mgの空腹時投与を用法及び用量として、欧州28ヵ国を含む125の国・地域で承認されている（2024年5月現在）。

抗ヒスタミン薬は第一世代と第二世代に大別され、さらに第二世代の抗ヒスタミン薬は陽電子放射断層撮影法（PET）を用いた脳内ヒスタミンH_1受容体占拠率の解析により、非鎮静性（H_1受容体占拠率が20%以下）、軽度鎮静性（20～50%）、鎮静性（50%以上）の3つのタイプに分類される[1)]。国際的なガイドラインであるAllergic Rhinitis and its Impact on Asthma（ARIA）[2)]では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[3)]においても非鎮静性の経口抗ヒスタミン薬が第一選択薬として推奨されている。

本邦における『鼻アレルギー診療ガイドライン2016』では、理想的な抗ヒスタミン薬の条件として、①速効性があり、効果が持続する、②副作用（眠気、作業効率の低下など）が少ない、③長期投与ができる（安全性）、投与回数が1日1～2回でアドヒアランスが良いことを挙げている[4)]。非鎮静性第二世代抗ヒスタミン薬は、これら3つの条件を満たしているものが多いが、第二世代抗ヒスタミン薬は、患者の重症度、合併症の有無、職業、年齢、併用薬の有無に加え、生活様式、患者の好み、治療歴を勘案して使い分けされることから、理想とされる抗ヒスタミン薬の3つの条件をすべて満たすだけでなく、患者及び医療従事者からの医療ニーズに合った、有効性と安全性のバランスに優れた利便性の高い非鎮静性の第二世代抗ヒスタミン薬が求められている。

本剤は上記、鼻アレルギー診療ガイドラインの①～③の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、脳内移行のほとんどない非鎮静性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とって新たな治療の選択肢を提供しうることが期待された。

国内での臨床開発は2012年7月にFAES FARMA社とライセンス契約を締結して着手した。最初に日本人での薬物動態（薬力学的検討を含む）に関する臨床第I相試験（10055010試験）を実施し、本剤の薬物動態及び薬力学的作用に大きな民族差はないと考えられる成績が得られたことから、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）。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に臨床データパッケージに関する助言を受けるとともに、10055020試験で本剤1回20mg単回投与時の有効性（速効性と持続性）が確認できたことから、アレルギー性鼻炎の効能又は効果を取得するための臨床第Ⅲ相比較試験（10055030試験）、臨床第Ⅲ相長期投与試験（10055040試験）、ならびに蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒の効能又は効果を取得するための臨床第Ⅱ／Ⅲ相比較試験（10055050試験）、臨床第Ⅲ相長期投与試験（10055060試験）を実施した。その結果、本剤の有用性が認められたことから、「アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒」の効能又は効果で2016年9月に承認を取得した。

その後、服薬アドヒアランスの向上を期待して、水なしでも服用できる口腔内崩壊錠（OD錠）の承認を2021年9月に取得した。

※1 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはビラスチンとして1回20mgを1日1回空腹時に経口投与する。」である。
※2 本剤の承認された効能又は効果は、「○アレルギー性鼻炎 ○蕁麻疹 ○皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒」である。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

1. 1日1回※1投与で、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴うそう痒※2に対して、効果を発現し、その効果は持続します。
▶スギ花粉曝露で誘発した鼻症状はプラセボと比較して投与45分後から有意差が認められ、その効果は24時間持続しました。(p17、18)
▶通年性アレルギー性鼻炎の鼻症状はプラセボと比較して投与1日目より有意差が認められました。(p19)
季節性及び通年性アレルギー性鼻炎の鼻症状を投与1～3日目からベースラインと比較して有意差が認められ、その効果は減弱することなく季節性は4週まで、通年性は52週まで持続が確認されました。(p24)
▶慢性蕁麻疹症状は投与1日目からプラセボと比較して有意差が認められました。(p21)
慢性蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒※2のいずれの症状も投与1～3日目からベースラインと比較して有意差が認められ、その効果は減弱することなく52週まで持続が確認されました。(p26)

2. 薬物代謝をほとんど受けずに未変化体のまま尿中(28.3%)及び糞中(66.5%)に排泄されます。(p48)
また、薬物代謝酵素(CYP)の阻害及び誘導作用を示しませんでした。(*in vitro*、p45)

3. 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあります。
国内臨床試験において、675例#中16例(2.4%)に副作用が報告されました。主な副作用は、眠気4例(0.6%)、口渇及び頭痛が各2例(0.3%)でした(承認時)。(p52、53)
『Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目』の項を参照のこと。
#:痒疹※2 24例を含む

※1 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはビラスチンとして1回20mgを1日1回空腹時に経口投与する。」である。
※2 本剤の承認された効能又は効果は、「○アレルギー性鼻炎 ○蕁麻疹 ○皮膚疾患(湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症)に伴うそう痒」である。

3. 製品の製剤学的特性

ビラノアOD錠20mgは水なしでも服用可能な口腔内崩壊錠です。
▶ビラノアOD錠20mgはビラノア錠20mgとの生物学的同等性が確認されています。(p43)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	あり	(『I.概要に関する項目　6.RMPの概要』の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	なし	
最適使用推進ガイドライン	なし	
保険適用上の留意事項通知	なし	

(2022年3月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
(『I.概要に関する項目　6.RMPの概要』の項参照)

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
ショック、アナフィラキシー	なし	なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 ・自発報告、文献・学会情報、外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討
追加の医薬品安全性監視活動 ・該当なし
有効性に関する調査・試験の計画の概要
・該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 ・添付文書による情報提供
追加のリスク最小化活動 ・なし

（2022年3月時点）

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索で確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和　名

ビラノア®錠20mg
ビラノア®OD錠20mg

(2) 洋　名

Bilanoa® tablets
Bilanoa® OD tablets

(3) 名称の由来

Bilastine Non Allergyに由来

2. 一般名

(1) 和　名(命名法)

ビラスチン(JAN)

(2) 洋　名(命名法)

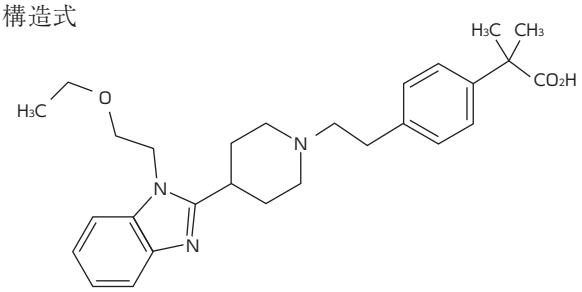
Bilastine(JAN、INN)

(3) ステム

抗ヒスタミン薬：-astine

3. 構造式又は示性式

構造式



4. 分子式及び分子量

分子式:$C_{28}H_{37}N_3O_3$
分子量:463.61

5. 化学名(命名法)又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ビラノア錠20mg　　：TAC-202(治験番号)
ビラノアOD錠20mg：TAC-202OD(治験番号)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度

メタノールに溶けにくく、水又はエタノール(99.5)にほとんど溶けない。

2) 各種pH水溶液に対する溶解度

pH1.1～7.4で250mL水溶液中に本剤が20mg溶解することが確認されている。

(3) 吸湿性

吸湿性は認められなかった。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点 : 200.0～202.2°C

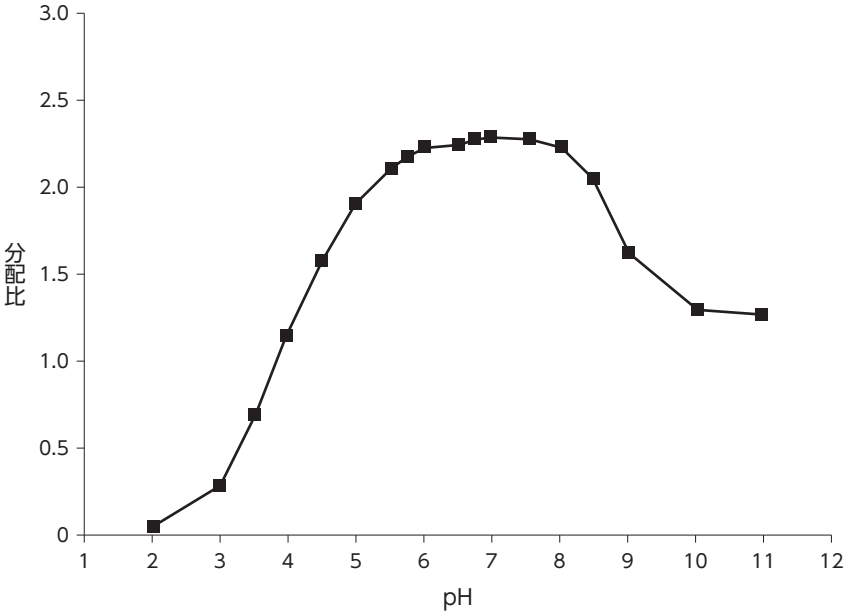
(5) 酸塩基解離定数

pH2～11における*n*-オクタノール／緩衝液での分配比は2種類の変動を示し、低pHでは増加、高pHでは減少が認められた(下図参照)。これらの分配比の変動時における最大の分配比と最小の分配比の中間の分配比を示すpHから、酸解離定数(pKa)を推測した。その結果、pKa1及びpKa2は、各々4.0及び8.8であった。

(6) 分配係数

pH2～11における*n*-オクタノール／緩衝液での分配比は下図のような変動を示す。

n-オクタノール／緩衝液の分配比の変動



(7) その他の主な示性値

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試　験		保存条件	保存形態	保存期間	結　果
長期保存試験		25℃、60%RH	二重のポリエチレン製袋に入れた後、ボール紙製のドラムに入れて包装	60ヵ月	規格内
		30℃、65%RH		60ヵ月	
		30℃、75%RH		60ヵ月	
加速試験		40℃、75%RH		12ヵ月	
苛酷試験	温度	60℃	ベークライト製のスクリューキャップを備えたガラス瓶	12ヵ月	規格内
		50℃		12ヵ月	
	湿度	25℃、80～90%RH		3ヵ月	規格内
		25℃、80～90%RH	プラスチック製のスクリューキャップを備えたポリエチレン製瓶	3ヵ月	
		25℃、80～90%RH	ポリエチレン製瓶（蓋なし）	3ヵ月	
	光	12000lx	透明なガラス瓶	30日間	規格内
			褐色ガラス瓶		
			ペトリ皿（蓋なし）		ごくわずかに分解物が認められたが＃、規格内であった

＃:品質に影響を及ぼすような経時的変化ではない

測定項目：性状、確認試験、純度試験、水分、定量法

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

①赤外吸収スペクトル法
②液体クロマトグラフィー
③熱分析法

定量法

液体クロマトグラフィー

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

ビラノア錠20mg　　：錠剤　素錠
ビラノアOD錠20mg：錠剤　口腔内崩壊錠（素錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ビラノア錠20mg		
性状	白色の円形素錠である。		
外形	表面	裏面	側面
			
大きさ・質量	直径（mm）	厚み（mm）	質量（mg）
	7.0	2.6	125

販売名	ビラノアOD錠20mg		
剤形	口腔内崩壊錠		
色調	白色		
外形	表面	裏面	側面
			
大きさ・質量	直径（mm）	厚み（mm）	質量（mg）
	8.0	2.9	180

(3) 識別コード

ビラノア錠20mg　　：TC11
ビラノアOD錠20mg：TC12

(4) 製剤の物性

ビラノア錠20mg　　：該当資料なし
ビラノアOD錠20mg：崩壊性：日本薬局方 一般試験法 崩壊試験法において、1分以内に崩壊

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ビラノア錠20mg
有効成分	1錠中　ビラスチン20mg
添加剤	結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム

販売名	ビラノアOD錠20mg
有効成分	1錠中　ビラスチン20mg
添加剤	D-マンニトール・低置換度ヒドロキシプロピルセルロース・ポリビニルアルコール（完全けん化物）造粒物、クロスポビドン、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、ステアリン酸マグネシウム、香料

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

Ⅳ. 製剤に関する項目

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混入する可能性のある夾雑物は、有効成分由来の合成不純物及び分解物である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

安定性試験のまとめ（ビラノア錠20mg）

試　験		保存条件			保存形態	保存期間	結　果
		温 度	湿 度	光			
長期保存試験		25℃±2℃	60%RH±5%RH	コントロールなし（暗所）	10錠／PTPシート	36ヵ月	規格内
加速試験		40℃±2℃	75%RH±5%RH	コントロールなし（暗所）	10錠／PTPシート	6ヵ月	規格内
苛酷試験	熱	60℃±2℃	コントロールなし	コントロールなし（暗所）	ガラスシャーレ開放	3ヵ月	規格内
	熱及び湿度	40℃±2℃	75%RH±5%RH	コントロールなし（暗所）	ガラスシャーレ開放	3ヵ月	規格内
	光	25℃±2℃	コントロールなし	3600lx（D65ランプ）	曝光: ガラスシャーレ開放 対照（遮光）#: ガラスシャーレ開放	120万lx･hr	規格内

#:アルミホイルで被覆

測定項目：性状、確認試験、純度試験、水分、製剤均一性、溶出性、定量法

安定性試験のまとめ（ビラノアOD錠20mg）

試　験		保存条件			保存形態	保存期間	結　果
		温 度	湿 度	光			
長期保存試験		25℃±2℃	60%RH±5%RH	コントロールなし（暗所）	10錠／PTPシート	36ヵ月	規格内
加速試験		40℃±2℃	75%RH±5%RH	コントロールなし（暗所）	10錠／PTPシート	6ヵ月	規格内
苛酷試験	熱	60℃±2℃	コントロールなし	コントロールなし（暗所）	ガラスシャーレ開放	3ヵ月	規格内
	湿度	25℃±2℃	75%RH±5%RH	コントロールなし（暗所）	ガラスシャーレ開放	3ヵ月	規格内
	熱及び湿度	40℃±2℃	75%RH±5%RH	コントロールなし（暗所）	ガラスシャーレ開放	3ヵ月	規格内
	光	25℃±2℃	コントロールなし	3600lx（D65ランプ）	曝光: ガラスシャーレ開放 対照（遮光）#: ガラスシャーレ開放	120万lx･hr	規格内

#:アルミホイルで被覆

測定項目：性状、確認試験、純度試験、製剤均一性、崩壊性、溶出性、定量法

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

ビラノア錠20mg
［試験方法］日本薬局方 一般試験法 溶出試験法の回転バスケット法により試験を行う。
条件：回転数100rpm、試験液 溶出試験第2液（液量900mL）
［結　　果］本剤の60分間の溶出率は80%以上である。

ビラノアOD錠20mg
［試験方法］日本薬局方 一般試験法 溶出試験法のパドル法により試験を行う。
条件：回転数50rpm、試験液 溶出試験第2液（液量900mL）
［結　　果］本剤の45分間の溶出率は80%以上である。

10. 容器・包装

（1）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

（2）包装

〈製剤共通〉
PTP包装：100錠（10錠×10）
420錠（14錠×10×3）
500錠（10錠×10×5）

（3）予備容量

該当しない

（4）容器の材質

〈製剤共通〉
PTP包装：ポリプロピレン、アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

（1）用法及び用量の解説

通常、成人にはビラスチンとして1回20mgを1日1回空腹時に経口投与する。

（2）用法及び用量の設定経緯・根拠

国内臨床試験（アレルギー性鼻炎: 10055020試験、10055030試験、10055040試験、蕁麻疹: 10055050試験、10055060試験）において、本剤は1日1回投与でアレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒に対する有効性が認められたため、本剤の投与回数を「1日1回」と設定した。
本剤20mgの単回経口投与時のバイオアベイラビリティ（BA）に及ぼす食事の影響を評価した結果、本剤は高脂肪食の食後投与により、空腹時に比べ$AUC_{0\text{-}t}$が約40%、C_{max}が約60%低下した。このことから、本剤は食事が有効性に影響することが想定されるため、「空腹時に経口投与する」と設定した。
国内臨床第Ⅱ相試験（10055020試験）において本剤1回20mgは本剤1回10mgよりも速効性を示したこと、国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験（10055050試験）、国内臨床第Ⅲ相比較試験（10055030試験）で、1日1回20mgの投与でアレルギー性鼻炎、慢性蕁麻疹に対する有効性及び安全性が確認されていること、国内臨床第Ⅲ相長期投与試験（10055040試験、10055060試験）で1日1回20mg投与の安全性が確認されていることなどから本剤の用量を、「通常、成人にはビラスチンとして1回20mg」と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

（1）臨床データパッケージ

1）国内臨床試験

	試験番号	試験略名	有効性	安全性	薬物動態	薬力学	試験デザイン	対　象
第Ⅰ相試験	10055010	単回・反復投与試験		◎	◎	◎	単一施設、ランダム化、単盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験	健康成人男性60例（単回投与36例、反復投与24例）
	10055070	食事の影響試験		◎	◎		単一施設、非盲検、ランダム化、クロスオーバー試験	健康成人男性20例
	10055080	生物学的同等性試験[注)]		◎	◎		単一施設、非盲検、ランダム化、クロスオーバー試験	健康成人男性60例
第Ⅱ相試験	10055020	スギ花粉曝露試験	◎	◎			単一施設、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、ランダム化、4期クロスオーバー試験	季節性アレルギー性鼻炎患者（スギ花粉）136例

注）ビラノアOD錠20mgとビラノア錠20mgの生物学的同等性試験

1）国内臨床試験
（続き）

	試験番号	試験略名	有効性	安全性	薬物動態	薬力学	試験デザイン	対　象
第Ⅱ／Ⅲ相試験	10055050	慢性蕁麻疹　二重盲検比較試験	◎	◎			多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、並行群間比較試験	慢性蕁麻疹患者304例
第Ⅲ相試験	10055030	通年性アレルギー性鼻炎　二重盲検比較試験	◎	◎			多施設共同、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、ランダム化、並行群間比較試験	通年性アレルギー性鼻炎患者765例
	10055040	通年性及び季節性アレルギー性鼻炎長期投与試験	◎	◎			多施設共同、非盲検、単群試験	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、ヒノキ花粉）122例（12週投与122例、最長40週投与55例）
	10055060	慢性蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒長期投与試験	◎	◎			多施設共同、非盲検、単群試験	慢性蕁麻疹患者、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、痒疹※2、皮膚そう痒症）に伴うそう痒患者198例（12週投与198例、最長40週投与166例）

評価資料：◎、参考資料：○
※2 本剤の承認された効能又は効果は、「○アレルギー性鼻炎 ○蕁麻疹 ○皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒」である。

2）主な海外臨床試験

	試験番号	試験略名	有効性	安全性	薬物動態	薬力学	試験デザイン	対　象
第Ⅰ相試験	BILA 459-01	単回投与試験		○	○		単一施設、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、用量漸増試験	健康成人男性96例
	BILA 459-03	反復投与試験		○	○		単一施設、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、用量漸増試験	健康成人男性48例
	BILA 2909/BA	絶対的バイオアベイラビリティ試験		○	○		単一施設、非盲検、ランダム化、2期クロスオーバー試験	健康成人12例
	BILA 459-04	薬物動態+抗ヒスタミン活性試験		○	○	○	単一施設、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、4期クロスオーバー試験	健康成人男性21例
	BILA 459-08	単回・反復投与試験（高用量）		○	○		単一施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験	健康成人72例
	BILA 459-13	マスバランス試験		○	○		単一施設、非盲検、非ランダム化試験	健康成人男性6例
	BILA 459-05	年齢及び性別の影響		○	○	○	単一施設、非盲検、並行群間比較試験	健康成人32例
	BILA 2808/RI	腎機能低下患者における薬物動態		○	○		単一施設、非盲検、並行群間比較試験	健康成人、腎機能低下患者24例
	BILA 459-06	エリスロマイシンとの薬物相互作用		○	○		単一施設、非盲検、薬物相互作用試験	健康成人24例
	BILA 459-07	ケトコナゾールとの薬物相互作用		○	○		単一施設、非盲検、薬物相互作用試験	健康成人24例

2）主な海外臨床試験
（続き）

	試験番号	試験略名	有効性	安全性	薬物動態	薬力学	試験デザイン	対　象
第Ⅰ相試験	BILA 459-11	ジルチアゼムとの薬物相互作用		○	○		単一施設、非盲検、ランダム化、2期クロスオーバー試験	健康成人12例
	BILA 459-10	グレープフルーツジュースの影響		○	○		単一施設、非盲検、ランダム化、2期クロスオーバー試験	健康成人12例
	BILA 2707/UMA	ドライビング試験		○		○	単一施設、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、ランダム化、4期クロスオーバー試験	健康成人22例
	BILA 3111/PET	脳内ヒスタミンH_1受容体占拠率		○	○	○	単一施設、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、3期クロスオーバー試験	健康成人12例
	BILA 459-09	QT／QTc評価試験		○	○	○	単一施設、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、ランダム化、5期クロスオーバー試験	健康成人30例
	CIM/ 02/100/01	中枢神経系への影響		○	○	○	単一施設、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、ランダム化、5期クロスオーバー試験	健康成人21例
	CIM/ 04/100/07	アルコール併用時の中枢神経系への影響		○		○	単一施設、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、ランダム化、6期クロスオーバー試験	健康成人24例
	CIM/ 06/100/01	ロラゼパム併用時の中枢神経系への影響		○		○	単一施設、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、3期クロスオーバー試験	健康成人18例
第Ⅲ相試験	BILA 1003/RAE	季節性アレルギー性鼻炎　二重盲検比較試験	○	○			国際共同、多施設共同、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、ランダム化、並行群間比較試験	季節性アレルギー性鼻炎患者721例
	BILA 1704/RAE	季節性アレルギー性鼻炎　二重盲検比較試験	○	○			国際共同、多施設共同、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、ランダム化、並行群間比較試験	季節性アレルギー性鼻炎患者683例
	BILA 2006/UCI	慢性特発性蕁麻疹　二重盲検比較試験	○	○			国際共同、多施設共同、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、ランダム化、並行群間比較試験	慢性特発性蕁麻疹患者525例
	BILA 1503/RAP	通年性アレルギー性鼻炎　長期投与試験		○			国際共同、多施設共同、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、ランダム化、並行群間比較試験／非盲検試験	通年性アレルギー性鼻炎患者651例（28日間投与651例、最長12ヵ月投与513例）

評価資料：◎、参考資料：○

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

①単回投与試験[5,6] [普通錠]

健康成人男性(36例)に本剤10mg※1、20mg、50mg※1及びプラセボを絶食下単回経口投与した。副作用は本剤20mg群で9例中2例、50mg群で9例中1例に認められた。副作用は、20mg群で浮動性めまい2例、50mg群で下痢1例であった。なお、本剤10mg群、プラセボ群に副作用の発現は認められなかった。

②反復投与試験[5,6] [普通錠]

健康成人男性(24例)に本剤20mg、50mg※1及びプラセボを絶食下(1日目と14日目の投与時のみ)1日1回14日間反復経口投与した。副作用は20mg群で9例中2例、50mg群で9例中2例、プラセボ群で6例中1例に認められた。副作用は、20mg群で下痢、口内炎各1例、50mg群で舌炎、鼻出血、湿疹各1例、プラセボ群で下痢、湿疹各1例であった。有害事象による中止は20mg群で胃腸炎1例であった。

5) 健康成人男性を対象としたTAC-202の臨床第I相単回及び反復投与試験,社内資料, 研究報告書No.639(2016)<承認時評価資料>
6) Togawa M, et al.: Clin Drug Investig., 36, 1011(2016)

2) 薬力学的試験

①単回投与試験[5,6] [普通錠]

健康成人男性(36例)に本剤10mg※1、20mg、50mg※1及びプラセボを絶食下単回経口投与し、治験薬の投与前、投与1.5、8、12及び24時間後にヒスタミン10mg/mL溶液を用いたプリックテストを行い、膨疹及び紅斑の抑制率を検討した。

本剤20mg及び50mgでは、プラセボと比較して投与1.5時間後から膨疹及び紅斑の抑制率において有意差が認められ、その効果は投与24時間後まで持続した(いずれもp<0.001、Student's t検定による名目上のp値)。特に、投与1.5～12時間後まで95～100%と高い抑制率を示した。一方、本剤10mgはプラセボと比較して、投与24時間後では有意差は認められなかった(Student's t検定)。

②反復投与試験[5,6] [普通錠]

健康成人男性(24例)に本剤20mg、50mg※1及びプラセボを1日1回14日間反復経口投与(1日目と14日目の投与時のみ絶食下)し、治験薬の投与前(0時間)、1日目の投与1.5、8、12及び24時間後、14日目の投与前(初回投与312時間後)、投与1.5時間(初回投与313.5時間後)、8時間(初回投与320時間後)、12時間(初回投与324時間後)、24時間(初回投与336時間後)後にヒスタミン10mg/mL溶液を用いたプリックテストを行い、膨疹及び紅斑の抑制率を検討した。

本剤20mg及び50mgのいずれも、プラセボと比較して1日目の投与1.5時間後から膨疹及び紅斑を有意に抑制し(p<0.001、Student's t検定による名目上のp値)、1日目の投与時と同様に効果は減弱することなく14日目の最終投与24時間後(初回投与336時間後)まで有意な抑制作用が持続した(p<0.01、Student's t検定による名目上のp値)。

5) 健康成人男性を対象としたTAC-202の臨床第I相単回及び反復投与試験,社内資料, 研究報告書No.639(2016)<承認時評価資料>
6) Togawa M, et al.: Clin Drug Investig., 36, 1011(2016)

※1 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはビラスチンとして1回20mgを1日1回空腹時に経口投与する。」である。

(2) 臨床薬理試験
(続き)

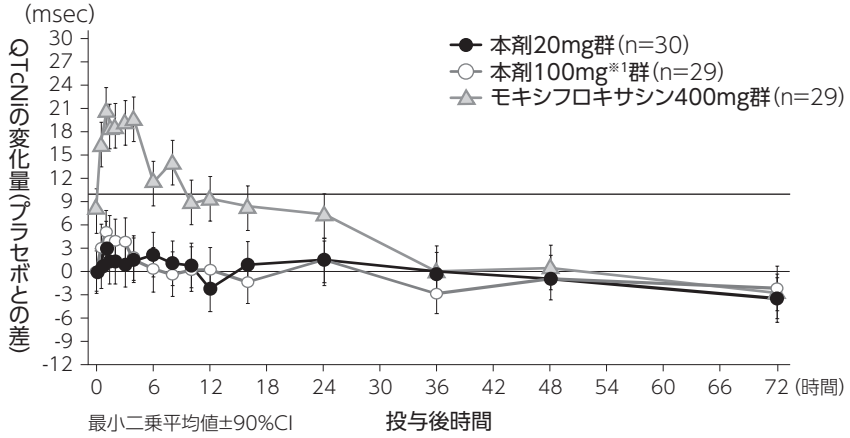
3) QT/QTc評価試験(海外データ)[7] [普通錠]

健康成人(30例)を対象にランダム化二重盲検5期クロスオーバー試験で、本剤20mg(予定される治療用量)、100mg※1(予定される治療用量の5倍量)、本剤20mg+ケトコナゾール※3 400mg、プラセボをそれぞれ1日1回4日間投与(1～4日目)、陽性対照薬としてモキシフロキサシン400mgを1日1回3日間(投与2～4日目)反復経口投与し、本剤の心室再分極に及ぼす影響を検討した。

主要評価項目を、線形補正し個別の被験者データを用いて補正したQT間隔(QTcNi)とし、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の上限が10msec以下であった場合、QT／QTc間隔の延長作用はないと判断することとした。また、投与4日後のビラスチンの血漿中濃度から薬物速度論的パラメータを算出するとともに、血漿中濃度とQT/補正QT(QTc)の関係を検討した。

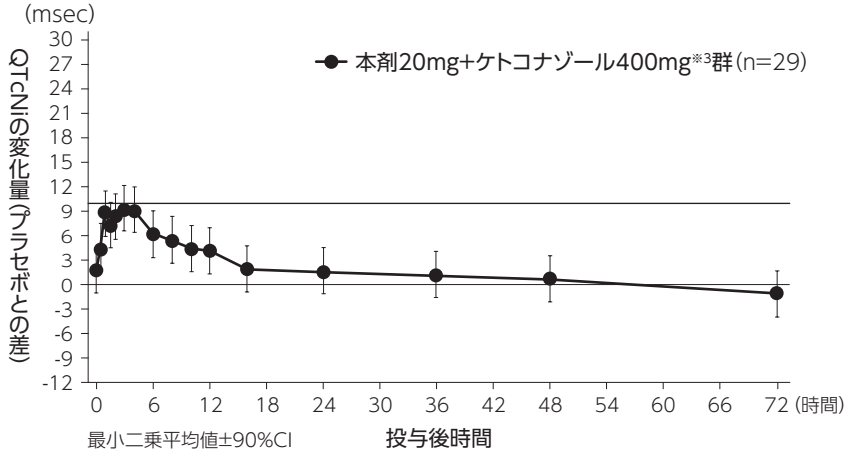
本剤20mg群及び100mg群は、投与後のいずれの時点もQTcNiのベースラインからの変化量のプラセボとの差の最大値の片側95%CIの上限はいずれも10msecを上回らなかった。

QTcNiの推移(プラセボとの差)＜単独投与＞



本剤20mg+ケトコナゾール400mg群では、QTcNiのベースラインからの変化量のプラセボ群との差は投与0.5～12.0時間後で4.0～9.3msec(片側95%CIの上限：6.9～12.2msec)で有意差が認められ(p<0.05、時間を一致させベースラインで補正した反復測定共分散分析による名目上のp値)、プラセボ群との差の最大値の片側95%CIの上限は10msecを上回った。

QTcNiの推移(プラセボとの差)＜併用投与＞



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唆された。

注)本試験はICH-E14ガイドラインに則り実施された。

7) Tyl B, et al.: J Clin Pharmacol., 52, 893(2012)

※1 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはビラスチンとして1回20mgを1日1回空腹時に経口投与する。」である。

※3 ケトコナゾールの経口剤は国内未承認

(3) 用量反応探索試験

スギ花粉曝露室を用いた臨床第Ⅱ相試験(10055020試験)[8,9] ［普通錠］

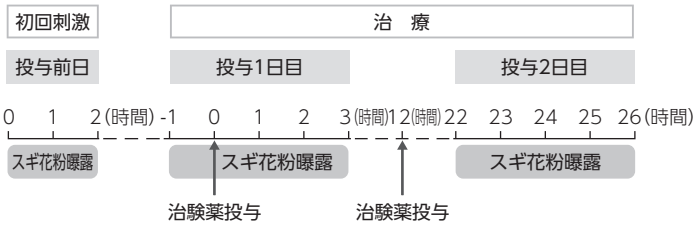
目的：本剤の有効性、安全性、用量反応性の検討

試験デザイン	ランダム化二重盲検4期プラセボ対照クロスオーバー比較試験
対　象	成人スギ花粉症患者 **有効性解析対象集団(PPS)**：本剤10mg※1群126例、本剤20mg群126例、フェキソフェナジン塩酸塩群126例、プラセボ群126例 **安全性解析対象集団**：本剤10mg群134例、本剤20mg群134例、フェキソフェナジン塩酸塩群135例、プラセボ群134例
主な登録基準・主な除外基準	**主な選択基準** ● 過去2シーズンのスギ花粉飛散期に明らかなスギ花粉症の症状を有し、かつ抗ヒスタミン薬(経口剤)を含む薬物治療を行っていた患者 ● 血清スギIgE抗体が陽性 ● 満20歳以上60歳以下 スクリーニング曝露時 ● スギ花粉曝露開始1時間後の時点で、総合鼻症状スコア(TNSS#)が2以上であり、治験薬(プラセボ錠)投与3時間後までのTNSSの合計が36以上の被験者(12評価時点) **主な除外基準** スクリーニング曝露時 ● スギ花粉曝露開始4時間後までの鼻汁量の合計が2g以下の被験者 ● プラセボ投与1時間後までのいずれかの時点で、プラセボ投与直前値のTNSSより2以上減少した被験者 #：TNSS(total nasal symptom score、総合鼻症状スコア)：鼻症状(鼻汁、くしゃみ発作、鼻閉、鼻のかゆみ)を5段階(各鼻症状スコア：0～4点)で評価した際の合計スコア(0～16点)
試験方法	**投与方法** 本剤10mg及び20mgは1日1回、フェキソフェナジン塩酸塩は1回60mgを1日2回経口投与した。なお、1回目の治験薬投与は、投与2時間前から飲食を制限したが、2回目の治験薬投与では飲食の制限を設けなかった。

投与群	1回目	2回目
プラセボ群	プラセボ	プラセボ
本剤20mg群	本剤20mg	プラセボ
本剤10mg群	本剤10mg	プラセボ
フェキソフェナジン塩酸塩群	フェキソフェナジン塩酸塩60mg	フェキソフェナジン塩酸塩60mg

花粉曝露(8000個/m^3)スケジュールと治験薬の投与

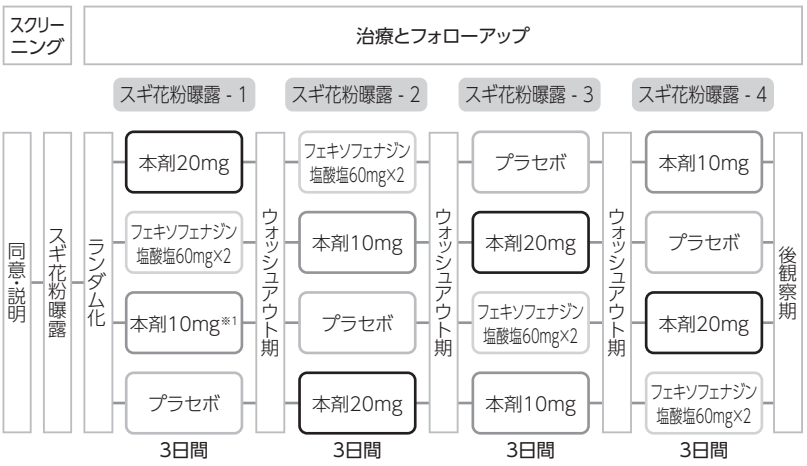
投与前日と投与後の2日間の合計3日間を1治療期として、投与前日にスギ花粉曝露を2時間行った。投与1日目はスギ花粉曝露を4時間行い、曝露開始1時間後に1回目、その12時間後に2回目の治験薬投与を行った。投与2日目は1回目の治験薬投与22時間後からスギ花粉曝露を4時間行った。



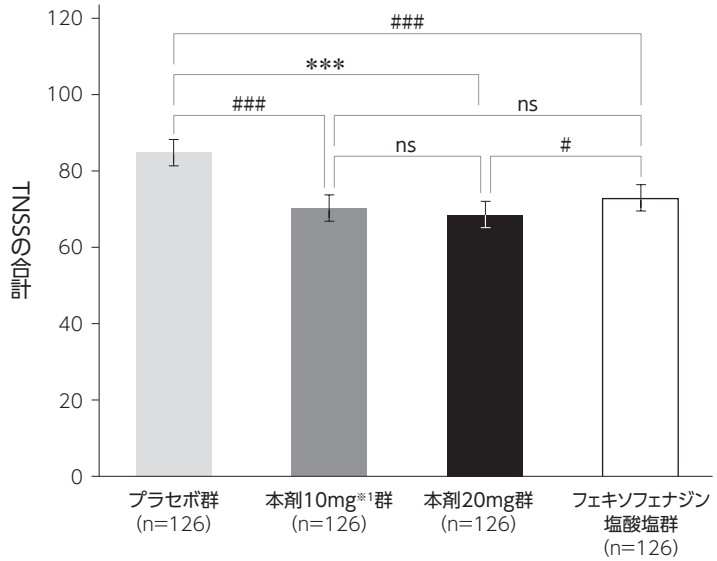
※1 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはビラスチンとして1回20mgを1日1回空腹時に経口投与する。」である。

(3) 用量反応探索試験（続き）

試験方法		**試験全体のスケジュール** 治療期間は4期からなり、各治療期後に10日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。
主要評価項目（検証的な解析項目）		1回目の治験薬投与後0～3時間（投与1日目）のTNSSの合計（13評価時点）
主な副次評価項目		● 1回目の治験薬投与後22～26時間（投与2日目）のTNSSの合計 ● 1回目の治験薬投与における効果発現時間 ● 1回目の治験薬投与後0～3時間（投与1日目）、5時間、12時間及び22～26時間（投与2日目）のTNSS
結　果	有効性	**主要評価** **1回目の治験薬投与0～3時間後（投与1日目）のTNSSの合計（13評価時点）** 投与1日目のTNSSの合計（平均値±SD）は、本剤20mg群67.7±28.4、本剤10mg群69.7±26.7、フェキソフェナジン塩酸塩群73.3±26.0であり、プラセボ群85.0±31.1と比較して有意差が認められた（検証的な解析結果）。本剤20mg群のプラセボ群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群との有効性の違いを探索的に検討した結果、本剤20mg群はフェキソフェナジン塩酸塩群と比較して有意差が認められた。



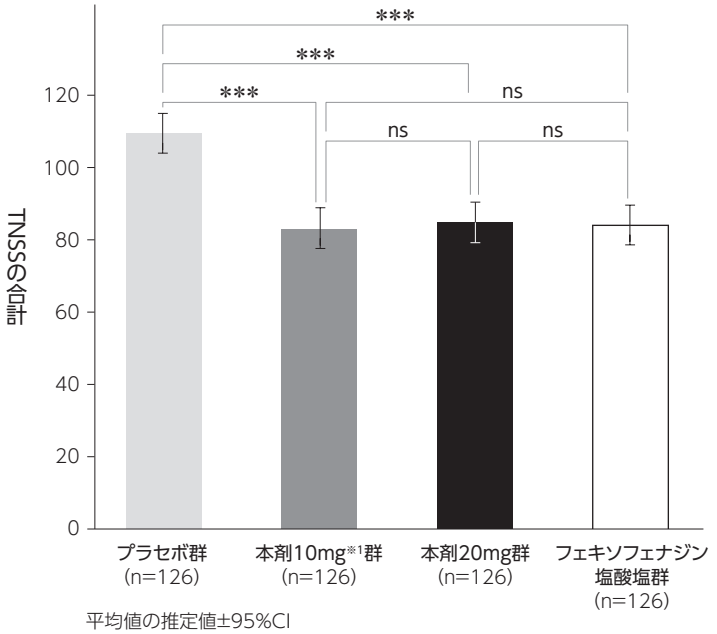
治験薬投与0～3時間後（投与1日目）のTNSSの合計（平均値の推定値）



平均値の推定値±95%CI
***：p<0.001（検証的解析のp値）、#：p<0.05（名目上のp値）、
###：p<0.001（名目上のp値）、ns：有意差なし
線形混合効果モデル（固定効果：投与群、治療期、割付順列、投与前値、変量効果：被験者）

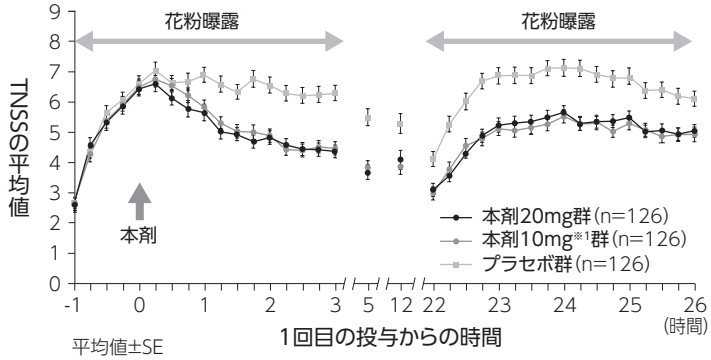
※1　本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはビラスチンとして1回20mgを1日1回空腹時に経口投与する。」である。

（3）用量反応探索試験
（続き）

結　果	有効性	副次評価 ● 1回目の治験薬投与22～26時間後（投与2日目）のTNSSの合計 投与2日目のTNSSの合計（平均値±SD）は、本剤20mg群84.4±33.0、本剤10mg※1群82.8±34.0、フェキソフェナジン塩酸塩群84.6±36.3であり、プラセボ群109.5±41.6と比較して有意差が認められた（p<0.001、名目上のp値）。なお、本剤20mg群及び10mg群はフェキソフェナジン塩酸塩群と比較して有意差を認めなかった。 治験薬投与22～26時間後（投与2日目）のTNSSの合計（平均値の推定値）  平均値の推定値±95%CI ***：p<0.001（名目上のp値）、ns：有意差なし 線形混合効果モデル（固定効果：投与群、治療期、割付順列、投与前値、変量効果：被験者） ● 1回目の治験薬投与における効果発現時間 TNSSを指標にした効果発現時間は、本剤20mg群では45分であり、本剤10mg群では60分であった。また、本剤20mg群の各鼻症状を指標にした効果発現時間は、鼻汁スコアが60分、くしゃみ発作スコアが45分、鼻閉スコアが60分、鼻のかゆみスコアが60分であった。 TNSS及び各鼻症状の効果発現時間 投与群：効果発現時間（分） TNSS：60／60／60／105／60 本剤20mg群（n=126）：45／60／45／60／60 効果発現時間：TNSSや各鼻症状スコアにおいて、プラセボと比較して2標本t検定による名目上のp値により最初に有意差が認められた時点 なお、フェキソフェナジン塩酸塩群#のTNSS及び各鼻症状を指標にした効果発現時間は、TNSSが60分、鼻汁スコアが75分、くしゃみ発作スコアが60分、鼻閉スコアが180分、鼻のかゆみスコアが75分であった。 #：参照群 注）本結果は参照群と当該薬との比較を示したものではない。

※1　本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはビラスチンとして1回20mgを1日1回空腹時に経口投与する。」である。

(3) 用量反応探索試験
(続き)

結　果	有効性	● **1回目の治験薬投与0～3時間(投与1日目)、5時間、12時間及び22～26時間後(投与2日目)のTNSS** 本剤20mg群はプラセボ群と比較して投与45分後から有意差が認められ(投与45分以降の評価時点すべてにおいてp<0.05 vs プラセボ群、Student's t検定による名目上のp値)、その効果は投与26時間後まで持続した。 **投与1日目及び投与2日目のTNSSの経時推移**  Allergol Int. 2017; 66(1): 123-31. ©2016 Japanese Society of Allergology.より一部改変 なお、フェキソフェナジン塩酸塩群#はプラセボ群と比較して投与1時間後から26時間後までTNSSに有意差が認められた(投与1時間以降の評価時点すべてにおいてp<0.05 vs プラセボ群、Student's t検定による名目上のp値)。 #:参照群 注)本結果は参照群と当該薬との比較を示したものではない。
	安全性	副作用(臨床検査値の異常変動を含む)は本剤10mg群で134例中1例(0.7%)、フェキソフェナジン塩酸塩群で135例中3例(2.2%)に認められた。なお、本剤20mg群、プラセボ群に副作用の発現は認められなかった。副作用は、本剤10mg群で口渇1例(0.7%)、フェキソフェナジン塩酸塩群で肝機能検査異常、頭痛、傾眠各1例(0.7%)であった。 本試験において重篤な副作用及び投与中止にいたる副作用の発現、死亡例は認められなかった。

8) スギ花粉曝露室を用いたTAC-202の前期臨床第Ⅱ相試験,社内資料, 研究報告書No.640(2016)<承認時評価資料>
9) Hashiguchi K, et al.: Allergol Int., 66, 123(2017)

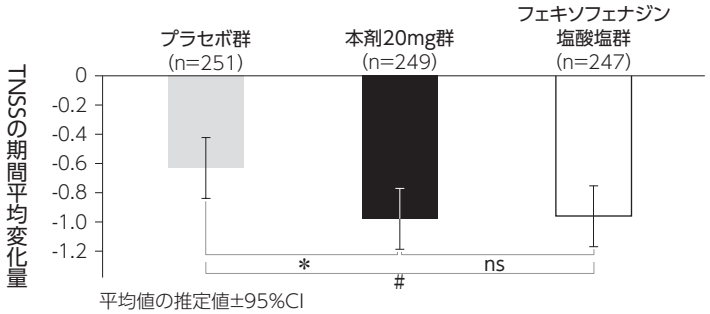
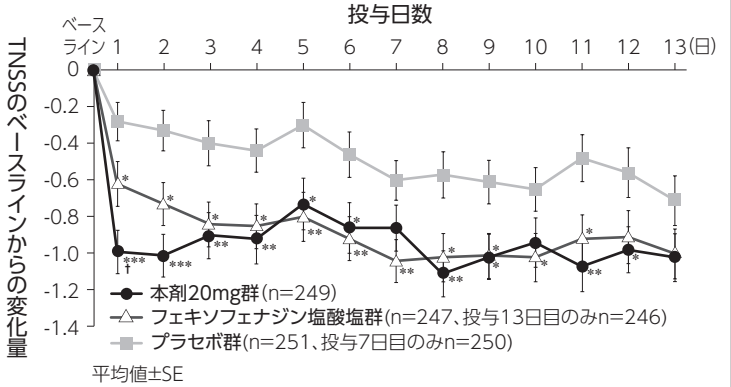
※1　本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはビラスチンとして1回20mgを1日1回空腹時に経口投与する。」である。

(4) 検証的試験
1) 有効性検証試験

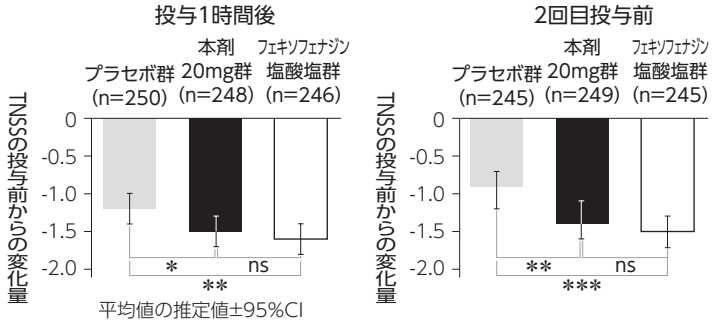
通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床第Ⅲ相比較試験(10055030試験)[10,11] [普通錠]
目的：本剤20mgのプラセボに対する優越性の検証、(プラセボに対する優越性が確認できた場合)本剤20mgの有効性及び安全性のフェキソフェナジン塩酸塩(60mg1日2回)との比較検討

試験デザイン	ランダム化二重盲検並行群間比較試験
対　象	通年性アレルギー性鼻炎患者 **有効性解析対象集団(FAS)**：本剤20mg群249例、プラセボ群251例、フェキソフェナジン塩酸塩群247例 **安全性解析対象集団**：本剤20mg群255例、プラセボ群255例、フェキソフェナジン塩酸塩群254例
主な登録基準・主な除外基準	**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 ● 血清特異的IgE抗体が陽性(ハウスダスト、ヤケヒョウヒダニ、コナヒョウヒダニのいずれか) ● 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、くしゃみ発作のスコアのいずれかの合計が5点以上(最大12点) **主な除外基準** ● 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

1）有効性検証試験（続き）

試験方法		本剤20mgのプラセボに対する優越性が検証できた場合、本剤20mg群の有効性をフェキソフェナジン塩酸塩群と比較した。本剤20mgは1日1回、フェキソフェナジン塩酸塩は1回60mgを1日2回、14日間（最長17日間）経口投与した。朝の治験薬投与は朝食の1時間以上前又は2時間以上後、夕方の治験薬投与は夕食前又は夕食後とした。
主要評価項目（検証的な解析項目）		TNSSの期間平均変化量［ベースライン（投与の4～1日前の計4日間の平均TNSS）に対する投与10～13日目の計4日間の平均TNSSの変化量］
主な副次評価項目		● TNSSの経日推移（各評価時点のベースラインからの変化量） ● 投与1日目（投与初日）の治験薬投与前、治験薬投与1時間後及び2回目投与前のTNSS
結　果	有効性	**主要評価** **TNSSの期間平均変化量［ベースライン（投与の4～1日前の計4日間の平均TNSS）に対する投与10～13日目の計4日間の平均TNSSの変化量］** TNSSの期間平均変化量の平均値の推定値は本剤20mg群−0.98、プラセボ群−0.63であった。プラセボ群に対する本剤20mg群の平均値の差の推定値は−0.35［95%信頼区間（CI）:−0.65～−0.05］であり、有意水準（両側）5%を群間比較のp値（0.023、検証的解析のp値）が下回ったことから、本剤20mg群のプラセボ群に対する優越性が検証された（検証的な解析結果）。加えて、フェキソフェナジン塩酸塩群のTNSSの期間平均変化量の平均値の推定値は−0.96であり、プラセボ群に対する平均値の差の推定値は−0.34［95%CI：−0.64～−0.04］であった。 TNSSの期間平均変化量（平均値の推定値）  平均値の推定値±95%CI *：p<0.05（検証的解析のp値）、#：p<0.05（名目上のp値）、 ns：有意差なし 線形モデルによる解析（固定効果：投与群、治験薬投与前のTNSS、施設） **副次評価** **● TNSSの経日推移（投与1～13日目）** 本剤20mg群のTNSSのベースラインからの変化量（平均値±SE）は投与1日目で−0.99±1.87と、プラセボ群の−0.28±1.67と比較して有意差が認められ（p<0.001、Student's t検定による名目上のp値）、ベースラインからの変化量は投与期間を通して−0.73±2.22～−1.11±1.99の範囲で推移した。 なお、本剤20mg群はフェキソフェナジン塩酸塩群の投与1日目のベースラインからの変化量との比較においても有意差が認められた（p<0.05、Student's t検定による名目上のp値）。 TNSSの変化量の経日推移  平均値±SE *：p<0.05、**：p<0.01、 ***：p<0.001 vs プラセボ群（Student's t検定による名目上のp値） †：p<0.05 vsフェキソフェナジン塩酸塩群（Student's t検定による名目上のp値）

1）有効性検証試験
（続き）

結　果	有効性	● **投与1日目の治験薬投与1時間後及び2回目投与前のTNSS** 本剤20mg群はプラセボ群と比較して投与1時間後からTNSSに有意差が認められ、2回目投与前（夕食前又は夕食後）でも持続した。 **投与1日目の治験薬投与1時間後及び2回目投与前のTNSSの変化量**  平均値の推定値±95%CI *：p<0.05、**：p<0.01、***：p<0.001（いずれも名目上のp値）、 ns：有意差なし 線形モデルによる解析（固定効果：投与群、治験薬投与前のTNSS、施設）
	安全性	副作用（臨床検査値の異常変動を含む）は本剤20mg群で255例中5例（2.0%）、プラセボ群で255例中2例（0.8%）、フェキソフェナジン塩酸塩群で254例中5例（2.0%）に認められた。副作用は、本剤20mg群で傾眠2例（0.8%）、下痢、鼻乾燥、円形脱毛症各1例（0.4%）、プラセボ群で腹痛、白血球数増加各1例（0.4%）、フェキソフェナジン塩酸塩群で口内炎、血中アルカリホスファターゼ増加、浮動性めまい、頭痛、傾眠各1例（0.4%）であった。本試験において重篤な副作用及び投与中止にいたる副作用の発現、死亡例は認められなかった。

10）通年性アレルギー性鼻炎患者を対象としたTAC-202の臨床第Ⅲ相試験,社内資料, 研究報告書No.641（2016）<承認時評価資料>
11）Okubo K, et al.: Allergol Int., 66, 97（2017）

慢性蕁麻疹患者を対象とした臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験（10055050試験）[12,13]　［普通錠］

目的：本剤20mgのプラセボに対する優越性の検証、（プラセボに対する優越性が確認できた場合）本剤10mg※1とプラセボとの比較検討、本剤の用量反応性の検討

試験デザイン	ランダム化二重盲検並行群間比較試験
対　象	慢性蕁麻疹患者 **解析対象集団（FAS）**：本剤20mg群100例、本剤10mg群99例、プラセボ群95例 **安全性解析対象**：本剤20mg群101例、本剤10mg群100例、プラセボ群103例
主な登録基準・主な除外基準	**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 ● 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） **主な除外基準** ● 併用禁止薬を規定された期間に使用した
試験方法	本剤10mg、20mg及びプラセボを朝食の1時間以上前又は2時間以上後、午前中に1日1回14日間経口投与した。
主要評価項目（検証的な解析項目）	総合症状スコア（total symptoms score：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（投与の4～1日前の計4日間の平均スコア）に対する投与8～14日目の計7日間の平均TSSの変化量］
主な副次評価項目	● TSSの変化量の経日推移 ● 全般改善度 ● 生活の質（QOL）スコアの変化量（皮膚科用QOL質問票（Dermatology Life Quality Index：DLQI））

※1　本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはビラスチンとして1回20mgを1日1回空腹時に経口投与する。」である。

1）有効性検証試験
（続き）

結　果　有効性

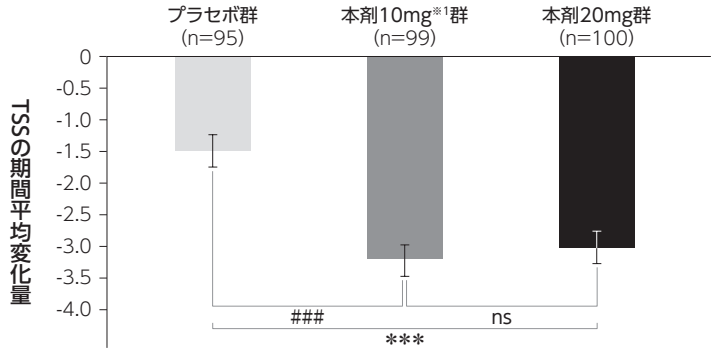
主要評価

TSSの期間平均変化量［ベースライン（投与の4～1日前の計4日間の平均スコア）に対する投与8～14日目の計7日間の平均スコアの変化量

TSSの期間平均変化量（平均値の推定値）は本剤20mg群で−3.01、プラセボ群で−1.49であった。プラセボ群に対する本剤20mg群の平均値の差の推定値は−1.52［95%信頼区間（CI）：−1.89～−1.15］であり、有意水準（両側）5%を群間比較のp値が下回ったことから（p<0.001、検証的解析のp値）、本剤20mg群のプラセボ群に対する優越性が検証された（検証的な解析結果）［線形モデルによる解析（固定効果：投与群、TSSのベースライン）］。

加えて、本剤10mg※1群のTSSの期間平均変化量（平均値の推定値）は−3.23とプラセボ群の平均値の差の推定値は−1.73［95%CI：−2.09～−1.37］であり有意差が認められた（p<0.001、名目上のp値）。一方、本剤20mg群と10mg群の平均値の差の推定値は0.22［95%CI：−0.13～0.57］であり有意差は認められなかった（p=0.225、名目上のp値）。

TSSの期間平均変化量（平均値の推定値）



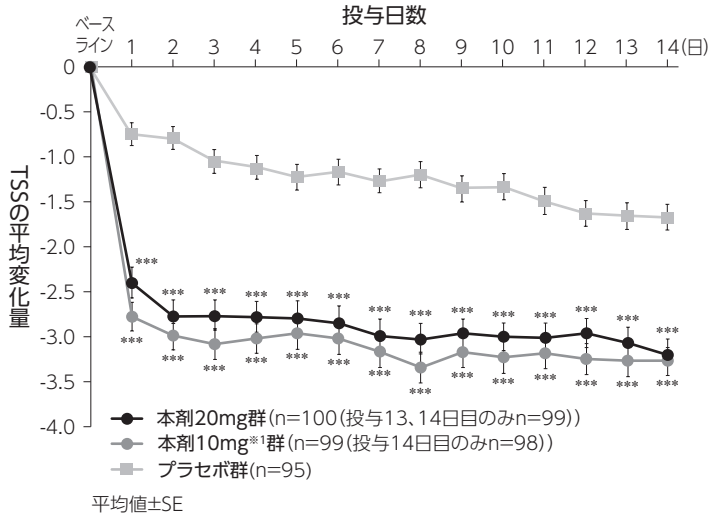
平均値の推定値±95%CI
***：p<0.001（検証的解析のp値）、###：p<0.001（名目上のp値）、
ns：有意差なし
線形モデルによる解析（固定効果：投与群、TSSのベースライン）

副次評価

● TSSの変化量の経日推移

TSSのベースラインからの変化量（平均値±SD）は、投与1日目で本剤20mg群−2.39±1.53、本剤10mg群−2.77±1.65であり、プラセボ群−0.74±1.26と比較しいずれも減少し、有意差が認められた（p<0.001、名目上のp値）。投与2日目以降も同程度のスコアで推移し、すべての評価時で有意差が認められた（p<0.001、名目上のp値）。本剤20mg群と10mg群の間に、いずれの評価時も有意差は認められなかった。

TSSの変化量の経日推移



平均値±SE
***：p<0.001 vs プラセボ群（Student's t検定による名目上のp値）

※1　本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはビラスチンとして1回20mgを1日1回空腹時に経口投与する。」である。

1）有効性検証試験
（続き）

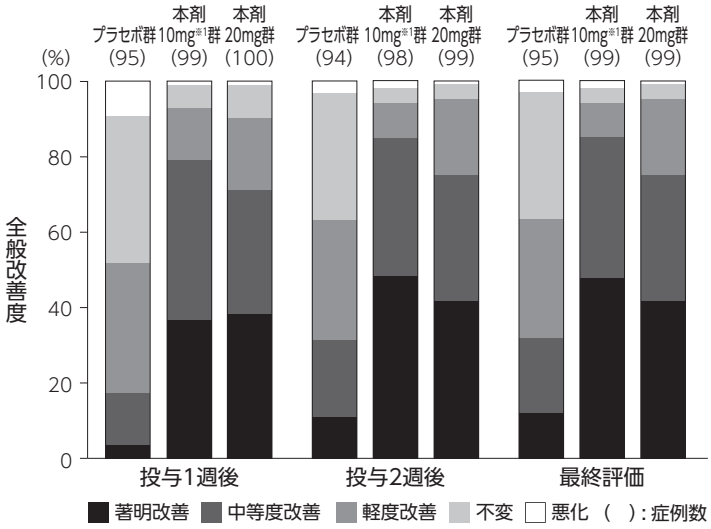
結　果

有効性

● **全般改善度**

治験担当医師により改善（著明改善+中等度改善）と評価された患者の割合は、本剤20mg群及び10mg※1群でいずれの評価時もプラセボと比較し有意差が認められた（すべての評価時：p<0.001、Fisherの正確検定による名目上のp値）。一方、本剤20mg群と本剤10mg群の間に有意差は認められなかった。

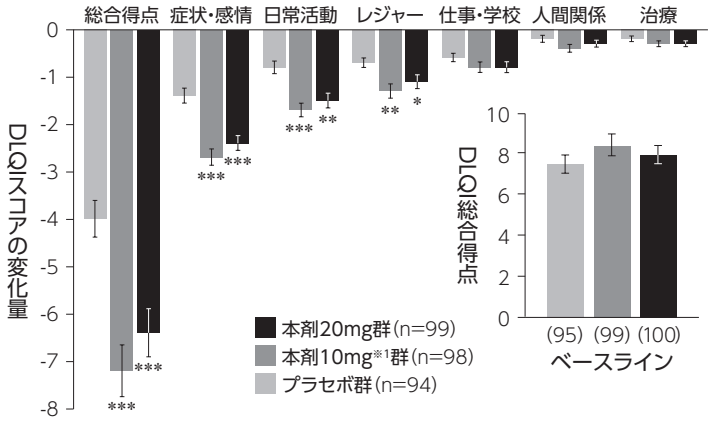
全般改善度の経時推移



● **生活の質（QOL）スコアの変化量（皮膚科用QOL質問票（DLQI））**
［参考情報］

本剤20mg群はDLQIの総合得点、症状・感情、日常活動、レジャーの項目についてプラセボ群と比較して有意差が認められた。

DLQIのベースラインからの変化量（投与2週時）



平均値±SE　( ) : 症例数
*：p<0.05、**：p<0.01、
***：p<0.001 vsプラセボ群（Student's t検定による名目上のp値）

Allergol Int. 2017; 66(2): 317-25. ©2016 Japanese Society of Allergology.

安全性

副作用（臨床検査値の異常変動を含む）は本剤20mg群で101例中2例（2.0%）、本剤10mg群で100例中6例（6.0%）、プラセボ群で103例中3例（2.9%）に認められた。副作用は、本剤20mg群で血中ビリルビン増加、頭痛各1例（1.0%）、本剤10mg群で傾眠2例（2.0%）、腹部不快感、便秘、悪心、倦怠感、口渇各1例（1.0%）、プラセボ群で口内炎、歯痛、胸痛、口渇、傾眠各1例（1.0%）であった。
本試験において重篤な副作用及び投与中止にいたる副作用の発現、死亡例は認められなかった。

12）慢性蕁麻疹患者を対象としたTAC-202の臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験,社内資料, 研究報告書No.643（2016）<承認時評価資料>
13）Hide M, et al.: Allergol Int., 66, 317（2017）

※1　本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはビラスチンとして1回20mgを1日1回空腹時に経口投与する。」である。

2）安全性試験

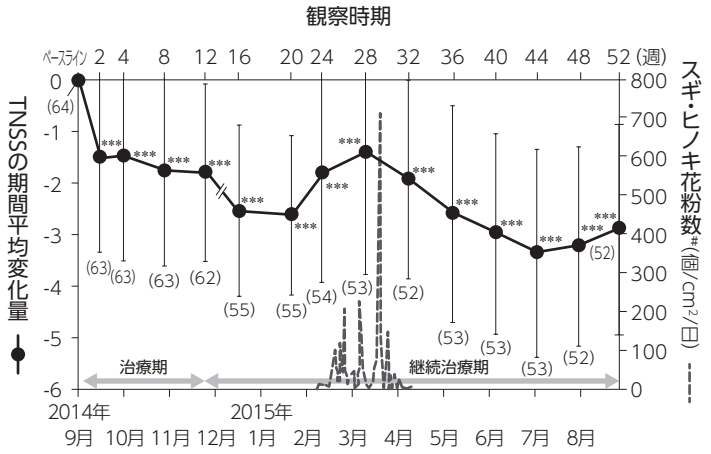
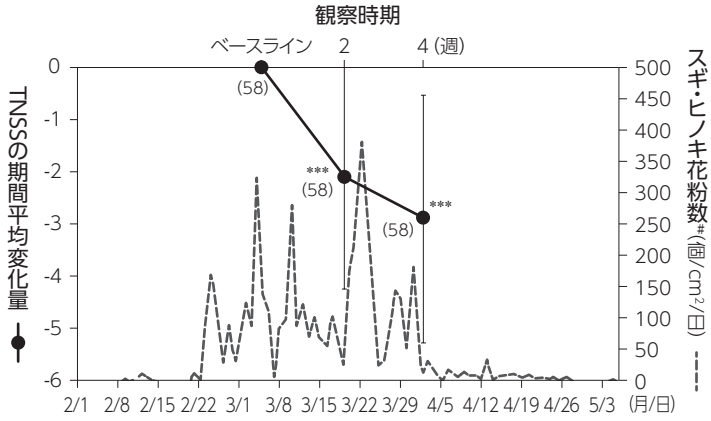
①通年性及び季節性アレルギー性鼻炎

通年性及び季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床第Ⅲ相長期投与試験（10055040試験）[14,15] ［普通錠］

目的：本剤20mgを長期経口投与したときの安全性、有効性の検討

試験デザイン	非盲検単群試験
対　象	通年性アレルギー性鼻炎患者（治験実施地域：大阪）、季節性アレルギー性鼻炎患者（治験実施地域：東京） **安全性解析対象集団**：通年性アレルギー性鼻炎患者64例、季節性アレルギー性鼻炎患者58例 **長期有効性評価例**：通年性アレルギー性鼻炎患者64例、季節性アレルギー性鼻炎患者58例
主な登録基準・主な除外基準	**主な選択基準** 通年性アレルギー性鼻炎患者 ● 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 ● 血清特異的IgE抗体が陽性（ハウスダスト、ヤケヒョウヒダニ、コナヒョウヒダニのいずれか） ● 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、くしゃみ発作のスコアのいずれかの合計が5点以上（最大12点） 季節性アレルギー性鼻炎患者 ● 満18歳以上74歳以下の患者（性別不問） ● 2年以上スギ・ヒノキ花粉飛散シーズンに症状を有する ● 血清特異的IgE抗体が陽性（スギ及びヒノキ） ● 本登録前3日間のTNSSの合計が24点以上（最大45点） ● 本登録前3日間の鼻汁、くしゃみ発作のスコアのいずれかの合計が6点以上（最大12点） **主な除外基準（通年性アレルギー性鼻炎患者のみ）** ● 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 **継続治療期移行基準（通年性アレルギー性鼻炎患者のみ）** 以下の基準に合致する患者: ● 患者［及び法的保護者（代諾者）（未成年の場合）］が本剤の継続投与を希望している ● TNSSのベースライン（本登録前3日間と本登録日の計4日間の平均）に対する治療期12週時の期間平均変化量により症状の改善が認められ、安全性上も高度な副作用の発現などがなく、治験責任医師又は治験分担医師が継続治療を行ううえで問題ないと判断している ● 継続治療期中に規定された観察・検査が実施可能である
試験方法	本剤20mgを朝食の1時間以上前又は2時間以上後、午前中に1日1回、12週間経口投与した。投与期間は対象疾患により異なり、通年性アレルギー性鼻炎は、治療期の12週終了時に継続治療期移行基準に合致した患者に継続治療として最長40週間の継続投与を行った（全期間52週間）。 季節性アレルギー鼻炎は治療期の12週のみの投与とし、有効性は、スギ・ヒノキ花粉飛散状況と本試験の患者来院時期の関係から4週の評価時期までを用い、安全性は投与期間の12週までを用いた。
主要評価項目	有害事象及び副作用の発現割合
主な副次評価項目	安全性：有害事象及び副作用の発現時期別発現割合 有効性：TNSSの期間平均変化量［ベースライン（投与4～1日前の計4日間の平均TNSS）に対する投与1～3日目の3日間もしくは各規定来院前7日間の平均TNSSの変化量］

2）安全性試験
（続き）

結　果	有効性	**副次評価** **● 通年性アレルギー性鼻炎患者におけるTNSSの期間平均変化量の推移（52週）** 長期有効性評価例でのTNSSのベースラインからの期間平均変化量は、投与1～3日目で−1.48±1.58を示し、投与2週目からTNSSはベースラインに比べて有意差が認められ（p<0.001、paired t検定による名目上のp値）、52週時（−2.91±2.05）まで持続した。 TNSSの期間平均変化量の経時推移（52週）  平均値±SD　***：p<0.001 vs ベースライン（paired t検定による名目上のp値） #：大阪府茨木保健所の観測値　　（ ）：症例数 **● 季節性アレルギー性鼻炎患者におけるTNSSの期間平均変化量の推移（4週）** 本剤20mgは、投与1～3日目の早期からベースラインに比べてTNSS（−2.22±2.29）に有意差が認められ（p<0.001、paired t検定による名目上のp値）、評価時期の4週においても効果の減弱は認められなかった。 TNSSの期間平均変化量の経時推移（4週）  平均値±SD ***：p<0.001 vs ベースライン（paired t検定による名目上のp値） #：東京都区内の観測値（千代田区、葛飾区、杉並区、北区、大田区の平均値） 注）投与12週目は、評価対象患者が1例のため割愛した。　　（ ）：症例数
	安全性	**主要評価** 通年性アレルギー性鼻炎患者における副作用（臨床検査値の異常変動を含む）は64例中4例（6.3%）に認められた。副作用は、口渇2例（3.1%）、上腹部痛、頭痛各1例（1.6%）であった。なお、季節性アレルギー性鼻炎患者58例に副作用は認められなかった。 本試験において重篤な副作用及び投与中止にいたる副作用の発現、死亡例は認められなかった。52週間の長期投与で発現率が高くなる副作用や遅発性の副作用は認められなかった。

14）通年性及び季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたTAC-202の臨床第Ⅲ相長期投与試験,社内資料, 研究報告書No.642（2016）<承認時評価資料>
15）Okubo K, et al.: Auris Nasus Larynx, 44, 294（2017）

2）安全性試験
（続き）

②慢性蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒

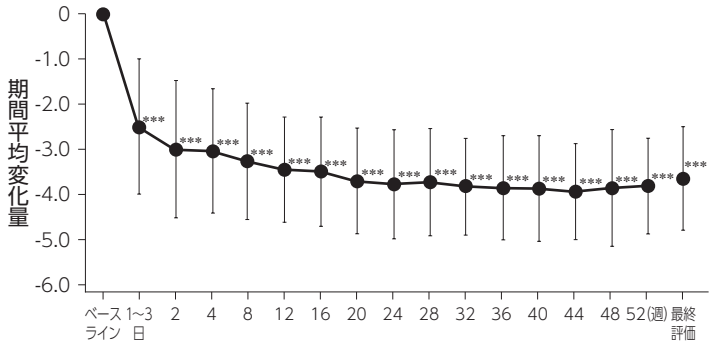
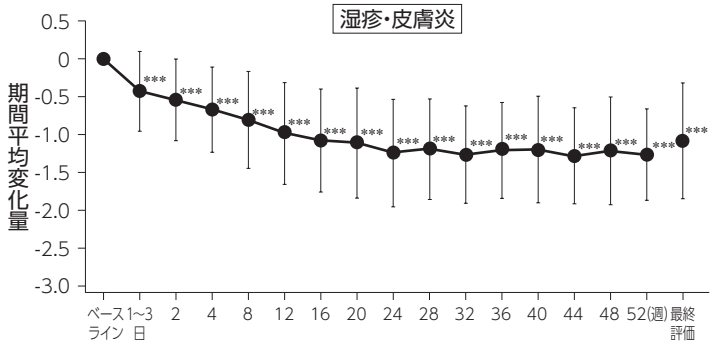
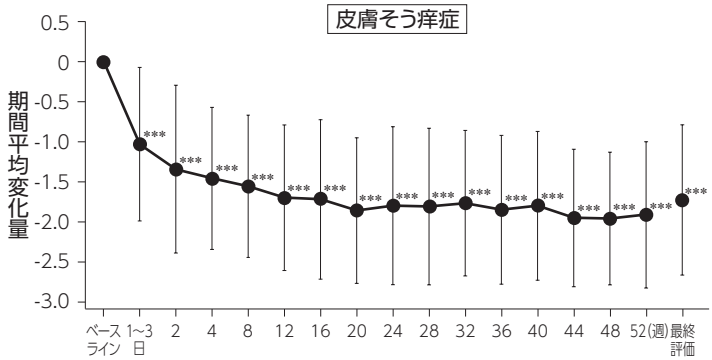
慢性蕁麻疹及び皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、痒疹※2、皮膚そう痒症）に伴うそう痒患者を対象とした臨床第Ⅲ相長期投与試験（10055060試験）[16,17]　［普通錠］

目的：本剤20mgを長期経口投与したときの安全性、有効性の検討

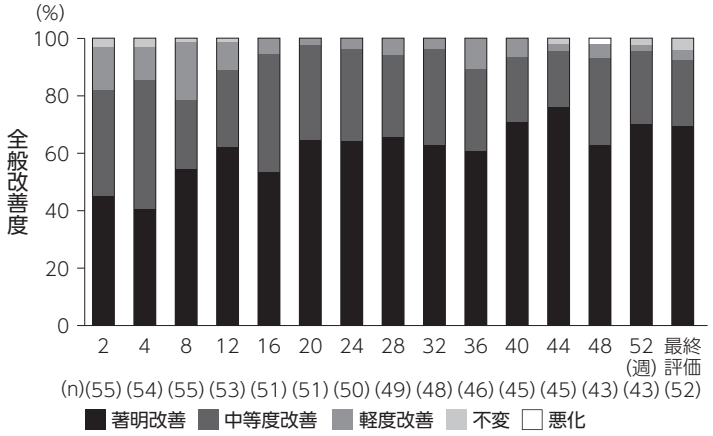
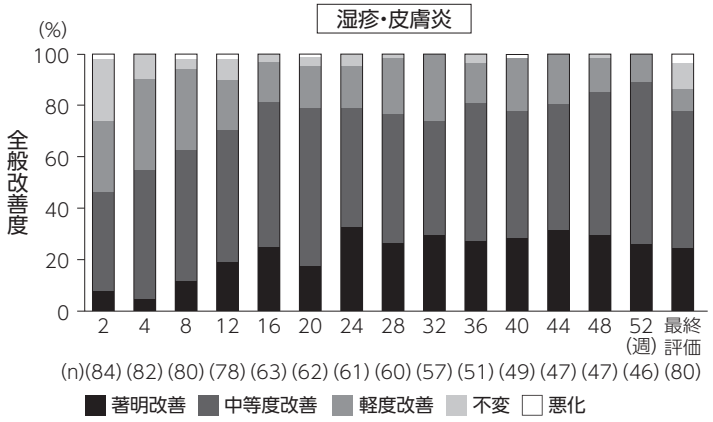
試験デザイン		非盲検単群試験
対　象		慢性蕁麻疹患者、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、痒疹※2、皮膚そう痒症）に伴うそう痒患者 **安全性解析対象集団**：慢性蕁麻疹患者56例、湿疹・皮膚炎患者85例、痒疹※2患者24例、皮膚そう痒症患者32例 **長期有効性評価例**：慢性蕁麻疹患者55例、湿疹・皮膚炎患者85例、皮膚そう痒症患者31例
主な登録基準・主な除外基準		**主な選択基準** 慢性蕁麻疹患者 ● 満18歳以上74歳以下の患者（性別不問） ● 同意取得4週間以上前から、原因不明の発疹を繰り返す慢性蕁麻疹と診断された患者 ● 本登録前3日間のかゆみのスコア（日中と夜間の合計）の合計が8点以上（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） 皮膚疾患に伴うそう痒患者 ● 満18歳以上74歳以下の患者（性別不問） ● 皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、痒疹※2、皮膚そう痒症）に伴うそう痒のいずれかの群に該当する疾患であると診断される患者 ● 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） **継続治療期移行基準** 以下の基準に合致する患者： ● 患者［及び法的保護者（代諾者）（未成年の場合）］が本剤の継続投与を希望している ● 慢性蕁麻疹では総合症状スコア（total symptoms score：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）の評価日における合計スコア］、皮膚疾患に伴うそう痒ではかゆみスコア（日中及び夜間の平均）のベースラインに対する治療期12週時の期間平均変化量により症状の改善が認められており、安全性上も高度な副作用の発現などがなく、治験責任医師又は治験分担医師が継続治療を行ううえで問題ないと判断している ● 継続治療期中に規定された観察・検査が実施可能である
試験方法		本剤20mgを朝食の1時間以上前又は2時間以上後、午前中に1日1回、12週間経口投与し、治療期終了時に継続治療期移行基準に合致した患者に継続治療として最長40週間の継続投与を行った（全期間52週間）。
主要評価項目		有害事象及び副作用の発現割合
主な副次評価項目		安全性：有害事象及び副作用の発現時期別発現割合 有効性： ● 慢性蕁麻疹：TSSの期間平均変化量（ベースラインスコアに対する1～3日目の3日間及び各規定来院前7日間の平均スコアの変化量）、全般改善度 ● 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（ベースラインスコアに対する1～3日目の3日間及び各規定来院前7日間の平均スコアの変化量）、全般改善度
結　果	有効性	**副次評価** ● **慢性蕁麻疹におけるTSSの期間平均変化量** 長期有効性評価例のTSSは、投与1～3日目の早期から有意差が認められた後（−2.51±1.49）、治療期終了時である12週時まで−3.01±1.52～−3.45±1.17の範囲で推移し、継続治療期は−3.49±1.19～−3.92±1.05の範囲で推移した。TSSのベースラインからの期間平均変化量は、最終評価時において−3.65±1.16であった。

※2 本剤の承認された効能又は効果は、「○アレルギー性鼻炎 ○蕁麻疹 ○皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒」である。

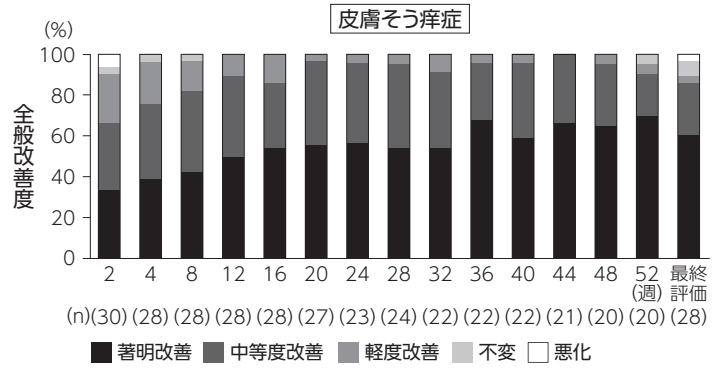
2）安全性試験
（続き）

結　果	有効性	TSSの変化量の経時推移  (n) (55) (55) (55) (54) (55) (53) (51) (51) (50) (49) (48) (46) (45) (45) (43) (43) (55) 平均値±SD ***：p<0.001 vs ベースライン(paired t検定による名目上のp値) ●**皮膚疾患に伴うそう痒におけるかゆみスコア（日中及び夜間の平均）の期間平均変化量** 長期有効性評価例の日中及び夜間の平均かゆみスコアは、投与1〜3日目の早期から有意差が認められた後（湿疹・皮膚炎は−0.43±0.53、皮膚そう痒症は−1.03±0.96）、治療期終了時である12週時まで、湿疹・皮膚炎は−0.55±0.54〜−0.98±0.67、皮膚そう痒症は−1.34±1.05〜−1.69±0.91の範囲で推移し、継続治療期は、湿疹・皮膚炎は−1.08±0.68〜−1.29±0.63、皮膚そう痒症は−1.71±1.00〜−1.95±0.83の範囲で推移した。日中及び夜間の平均かゆみスコアのベースラインからの期間平均変化量は、最終評価時において湿疹・皮膚炎で−1.09±0.76、皮膚そう痒症で−1.72±0.94であった。 かゆみスコアの変化量の経時推移 湿疹・皮膚炎  (n) (85) (85) (84) (82) (81) (78) (63) (62) (61) (60) (57) (51) (49) (47) (47) (46) (85) 平均値±SD ***：p<0.001 vs ベースライン(paired t検定による名目上のp値) 湿疹・皮膚炎群85例中80例にステロイド外用薬が併用されていた（内訳：マイルド 32例、ストロング 48例）。本試験では継続治療期での一過性の症状悪化に対して、継続使用しているステロイド外用薬よりもワンランク上のステロイド外用薬の使用を2週間まで可能としており、ランクアップした患者は、80例中8例で、いずれもマイルドからストロングへのランクアップであった。 皮膚そう痒症  (n) (31) (31) (30) (28) (28) (28) (28) (27) (23) (24) (22) (22) (22) (21) (20) (20) (31) 平均値±SD ***：p<0.001 vs ベースライン(paired t検定による名目上のp値)

2）安全性試験
（続き）

結　果	有効性	●全般改善度 **慢性蕁麻疹** 長期有効性評価例で、治験担当医師により改善（著明改善+中等度改善）と評価された患者の割合は、治療期終了時である12週時で88.7%（47/53例）、最終評価時で92.3%（48/52例）であった。改善の割合は治療期終了時である12週時まで78.2～88.7%の範囲で推移し、継続治療期は89.1～98.0%の範囲で推移した。 全般改善度の経時推移（慢性蕁麻疹）  **皮膚疾患に伴うそう痒** 長期有効性評価例で、治験担当医師により改善（著明改善+中等度改善）と評価された患者の割合は、治療期終了時である12週時で、湿疹・皮膚炎70.5%（55/78例）、皮膚そう痒症89.3%（25/28例）、最終評価時で湿疹・皮膚炎77.5%（62/80例）、皮膚そう痒症85.7%（24/28例）であった。改善の割合は、湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症ともに治療期終了時である12週時まで投与期間に依存して高くなる傾向を示し、継続治療期では湿疹・皮膚炎は73.7～89.1%、皮膚そう痒症は85.7～100%の範囲で推移した。 全般改善度の経時推移（皮膚疾患に伴うそう痒）  湿疹・皮膚炎群85例中80例にステロイド外用薬が併用されていた（内訳:マイルド 32例、ストロング 48例）。本試験では継続治療期での一過性の症状悪化に対して、継続使用しているステロイド外用薬よりもワンランク上のステロイド外用薬の使用を2週間まで可能としており、ランクアップした患者は、80例中8例で、いずれもマイルドからストロングへのランクアップであった。

2）安全性試験
（続き）

結　果	有効性	
	安全性	**主要評価** 副作用（臨床検査値の異常変動を含む）は197例中5例（2.5%）に認められた。副作用は、傾眠2例（1.0%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、夜間頻尿各1例（0.5%）であった。本試験において重篤な副作用及び投与中止にいたる副作用の発現、死亡例は認められなかった。52週間の長期投与で発現率が高くなる副作用や遅発性の副作用は認められなかった。

16）慢性蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒患者を対象としたTAC-202の臨床第Ⅲ相長期投与試験,社内資料, 研究報告書No.644（2016）<承認時評価資料>
17）Yagami A, et al.: J Dermatol., 44, 375（2017）

③眠気及び精神運動能に及ぼす影響

健康成人を対象とした精神神経機能への影響［参考情報］[5,6)]　［普通錠］

国内の健康成人男性（60例）を対象としたランダム化単盲検プラセボ対照並行群間比較試験において、ビラノア10mg[※1]、20mg、50mg[※1]及びプラセボを単回経口投与（各群n=9）、又はビラノア20mg、50mgを1日1回14日間反復経口投与（ビラノア各群n=9、プラセボn=6）し、DSST[a)]を用いた精神運動機能及びSSS[b)]を用いた眠気への影響を検討した。

単回投与時では、投与2時間後のDSSTスコア（投与前値からの変化量[c)]）がビラノア20mg群で−2.7、プラセボ群で0.6、SSSスコア（投与前値からの変化量）がビラノア20mg群で−0.4、プラセボ群で−0.1であった。

反復投与時では、投与15日目336時間後のDSSTスコア（投与前値からの変化量）がビラノア20mg群で−7.1、プラセボ群で4.2、SSSスコア（投与前値からの変化量）がビラノア20mg群で0.8、プラセボ群で0.3であった。

a）DSST（Digit Symbol Substitution Test；数字符号置換検査）：
9つのシンボルと1～9の数字がそれぞれペアになっており、不規則に並んだシンボルに対してペアになる数字をシンボルの下の空欄に埋めていく。90秒間に正しく埋められた数字の個数を測定する。

b）SSS（Stanford Sleep Scale；スタンフォード眠気尺度）：
眠気の自己評価尺度。“1：やる気があり、活発で、頭がさえていて、眠くない感じ”から“7：まどろんでいる、起きていられない、すぐにねむってしまいそうだ”の7段階で評価する。

c）投与前値からの変化量：
各測定時点における投与前値からのスコア変化

5）健康成人男性を対象としたTAC-202の臨床第Ⅰ相単回及び反復投与試験,社内資料, 研究報告書No.639（2016）<承認時評価資料>
6）Togawa M, et al.: Clin Drug Investig., 36, 1011（2016）

※1 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはビラスチンとして1回20mgを1日1回空腹時に経口投与する。」である。

国内二重盲検比較試験における成績[10-13)]　［普通錠］

国内で実施した2件の二重盲検比較試験の併合解析の結果、本剤20mgの眠気の有害事象は0.6%（2/356例）、プラセボ0.8%（3/358例）に認められた。

10）通年性アレルギー性鼻炎患者を対象としたTAC-202の臨床第Ⅲ相試験,社内資料, 研究報告書No.641（2016）<承認時評価資料>
11）Okubo K, et al.: Allergol Int., 66, 97（2017）
12）慢性蕁麻疹患者を対象としたTAC-202の臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験,社内資料, 研究報告書No.643（2016）<承認時評価資料>
13）Hide M, et al.: Allergol Int., 66, 317（2017）

2）安全性試験
（続き）

＜参考＞海外データ

脳内ヒスタミンH_1受容体占拠率への影響（BILA3111/PET）[18] ［普通錠］

健康成人（12例）を対象に、本剤20mg、ヒドロキシジン25mg及びプラセボを二重盲検、クロスオーバーでそれぞれ単回経口投与し、脳内ヒスタミンH_1受容体占拠率を検討した結果、本剤による大脳皮質のヒスタミンH_1受容体の占拠は認めなかった。

注）国内で承認されたヒドロキシジンの用法及び用量は、「皮膚科領域には、ヒドロキシジン塩酸塩として、通常成人1日30～60mgを2～3回に分割経口投与する。」である。

18）Farré M, et al.: Br J Clin Pharmacol., 78, 970（2014）

自動車運転能に及ぼす影響（BILA2707/UMA）[19,20] ［普通錠］

健康成人18例（21～45歳、平均29.5歳、中央値26.5歳）を対象に、本剤20mg、本剤40mg※1、ヒドロキシジン50mg及びプラセボを二重盲検、クロスオーバーでそれぞれ1日1回8日間反復経口投与し、ドライビング試験により自動車運転能に及ぼす影響を評価したとき、本剤の自動車運転能に及ぼす影響はプラセボとの間に有意差は認められなかった（分散分析）。

注）ヒドロキシジン50mg群は参照群であり、標準的な陽性対照である。
国内で承認されたヒドロキシジンの用法及び用量は、「皮膚科領域には、ヒドロキシジン塩酸塩として、通常成人1日30～60mgを2～3回に分割経口投与する。」である。

19）Conen S, et al.: J Psychopharmacol., 25, 1517（2011）
20）Ramaekers J: Double-blind, randomised, four-way crossover study to assess the effect of two doses of bilastine 20 and 40 mg compared with hydroxyzine 50 mg and placebo on actual driving performance,社内資料, 研究報告書No.648（2016）

※1 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはビラスチンとして1回20mgを1日1回空腹時に経口投与する。」である。

中枢神経系への影響（CIM/02/100/01）[21] ［普通錠］

健康成人（20例）を対象に、本剤20mg、本剤40mg※1、本剤80mg※1、ヒドロキシジン25mg及びプラセボを二重盲検、クロスオーバーでそれぞれ1日1回7日間反復経口投与し、中枢神経系に及ぼす影響を評価した。客観的評価では本剤20mg及び40mgはプラセボとの間に差は認められなかったが、主観的評価では本剤40mg及び80mgではプラセボと比較して、影響が認められた。

注）ヒドロキシジン25mg群は、標準的な陽性対照である。
国内で承認されたヒドロキシジンの用法及び用量は、「皮膚科領域には、ヒドロキシジン塩酸塩として、通常成人1日30～60mgを2～3回に分割経口投与する。」である。

21）García-Gea C, et al.: J Clin Psychopharmacol., 28, 675（2008）

※1 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはビラスチンとして1回20mgを1日1回空腹時に経口投与する。」である。

アルコール併用時の中枢神経系への影響（CIM/04/100/07）[22] ［普通錠］

健康成人（24例）を対象に、本剤20mg、80mg※1、ヒドロキシジン25mg、セチリジン10mg及びプラセボを二重盲検、クロスオーバーでそれぞれアルコールとともに単回経口投与し、アルコール併用時の中枢神経系に及ぼす影響を評価した。客観的評価では、アルコール+本剤20mgではアルコール+プラセボと比較して差を認めなかったが、他の群ではアルコールの作用を増強させた（$p<0.05$）。主観的評価においてはアルコール併用時の明らかな影響は認めなかった（いずれもWilcoxon-Wilcox検定）。

注）ヒドロキシジン25mg群及びセチリジン10mg群は、標準的な陽性対照である。
国内で承認されたヒドロキシジンの用法及び用量は、「皮膚科領域には、ヒドロキシジン塩酸塩として、通常成人1日30～60mgを2～3回に分割経口投与する。」である。

22）García-Gea C, et al.: Hum Psychopharmacol Clin Exp., 29, 120（2014）

※1 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはビラスチンとして1回20mgを1日1回空腹時に経口投与する。」である。

2）安全性試験
（続き）

ロラゼパム併用時の中枢神経系への影響（CIM/06/100/01）[23] ［普通錠］

健康成人（17例）を対象に、本剤20mg及びプラセボを二重盲検、クロスオーバーでそれぞれロラゼパムとともに1日1回8日間反復経口投与し、ロラゼパム併用時の中枢神経系に及ぼす影響を評価した。客観的及び主観的評価のいずれにおいても、ロラゼパム+プラセボと比較して、ロラゼパム+本剤20mgを併用した場合の行動安全に関する新たな影響は認めなかった（Wilcoxon-Wilcox検定）。

23）Barbanoj M, et al.: A crossover, randomized, double-blind, placebo-controlled, single-centre clinical trial on possible interactions on the central nervous system of bilastine 20mg and lorazepam 3mg after simultaneous administration of single and repeated doses（Day 1 and 8）in healthy subjects,社内資料, 研究報告書No.694（2016）

④心血管系へ及ぼす影響 ［普通錠］

国内[10-17]

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした二重盲検比較試験（255例）、通年性及び季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした長期投与試験（122例）において、12誘導心電図によりQTcFを評価したが、臨床的に問題となるQTc間隔の変動や異常を認めなかった。

国内で実施した4件の臨床試験の併合解析の結果、本剤20mg投与時に発現したQTc延長に関わる有害事象の発現割合は0%（0/675例）であった。

10）通年性アレルギー性鼻炎患者を対象としたTAC-202の臨床第Ⅲ相試験,社内資料, 研究報告書No.641（2016）<承認時評価資料>
11）Okubo K, et al.: Allergol Int., 66, 97（2017）
12）慢性蕁麻疹患者を対象としたTAC-202の臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験,社内資料, 研究報告書No.643（2016）<承認時評価資料>
13）Hide M, et al.: Allergol Int., 66, 317（2017）
14）通年性及び季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたTAC-202の臨床第Ⅲ相長期投与試験,社内資料, 研究報告書No.642（2016）<承認時評価資料>
15）Okubo K, et al.: Auris Nasus Larynx, 44, 294（2017）
16）慢性蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒患者を対象としたTAC-202の臨床第Ⅲ相長期投与試験,社内資料, 研究報告書No.644（2016）<承認時評価資料>
17）Yagami A, et al.: J Dermatol., 44, 375（2017）

＜参考＞海外データ

通年性アレルギー性鼻炎患者への52週間投与[24]

通年性アレルギー性鼻炎患者（513例）に本剤20mgを1日1回52週間投与しても、臨床的に問題となるQTc間隔の変動や異常を認めなかった。

24）Sastre J, et al.: Curr Med Res Opin., 28, 121（2012）

健康成人における心室再分極への影響[7] ［普通錠］

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

＊：線形補正し個別の被験者データを用いて補正したQT間隔

注）本試験はICH-E14ガイドラインに則り実施された。

7）Tyl B, et al.: J Clin Pharmacol., 52, 893（2012）

『Ⅴ.治療に関する項目　5.臨床成績　（2）臨床薬理試験　3）QT/QTc評価試験（海外データ）』の項を参照のこと。

※1　本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはビラスチンとして1回20mgを1日1回空腹時に経口投与する。」である。
※3　ケトコナゾールの経口剤は国内未承認

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容[25)]

使用成績調査[25)] ［普通錠］

使用実態下における安全性及び高齢者(65歳以上)における安全性及び有効性を確認するため、2017年4月～2020年6月まで使用成績調査を実施し、297施設、2,242例が登録された。安全性解析対象症例は1,829例、有効性解析対象症例は1,819例であった。

副作用は20例(1.1%)に認められ、重篤な副作用は認められなかった。副作用は傾眠7例(0.4%)、口渇5例(0.3%)、頭痛3例(0.2%)、便秘2例(0.1%)、食欲減退、感覚鈍麻、味覚減退、腹部不快感、下痢、消化不良、悪心、口腔内不快感、筋痙縮及び倦怠感 各1例(0.1%)であった。また、重点調査項目である精神・神経系事象の副作用は8例(0.4%)に認められた〔傾眠7例(0.4%)、頭痛3例(0.2%)重複あり〕。投与中止に至った副作用は、傾眠4例、頭痛及び口渇 各3例、便秘2例、感覚鈍麻、味覚減退、腹部不快感、下痢、消化不良、悪心、口腔内不快感及び筋痙縮 各1例であった。高齢者(65歳以上)の副作用は617例中7例(1.1%)、精神・神経系事象は2例(0.3%)に認められた〔傾眠2例(0.3%)〕。

高齢者(65歳以上)における医師評価による全般改善度の改善率は、投与2週後でアレルギー性鼻炎(通年性・季節性)87.7%、蕁麻疹72.9%、皮膚疾患(湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症)に伴うそう痒62.9%であった。投与12週後あるいは中止時は90.0%、86.3%、71.2%であった。

25) 東　慶一 ほか: 新薬と臨牀. 71: 918(2022)

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

フェキソフェナジン塩酸塩、レボセチリジン塩酸塩、オロパタジン塩酸塩、ロラタジン、デスロラタジン、ベポタスチンベシル酸塩

2. 薬理作用

（1）作用部位・作用機序

ビラスチンはヒスタミンH_1受容体拮抗作用及び抗アレルギー作用を有する。

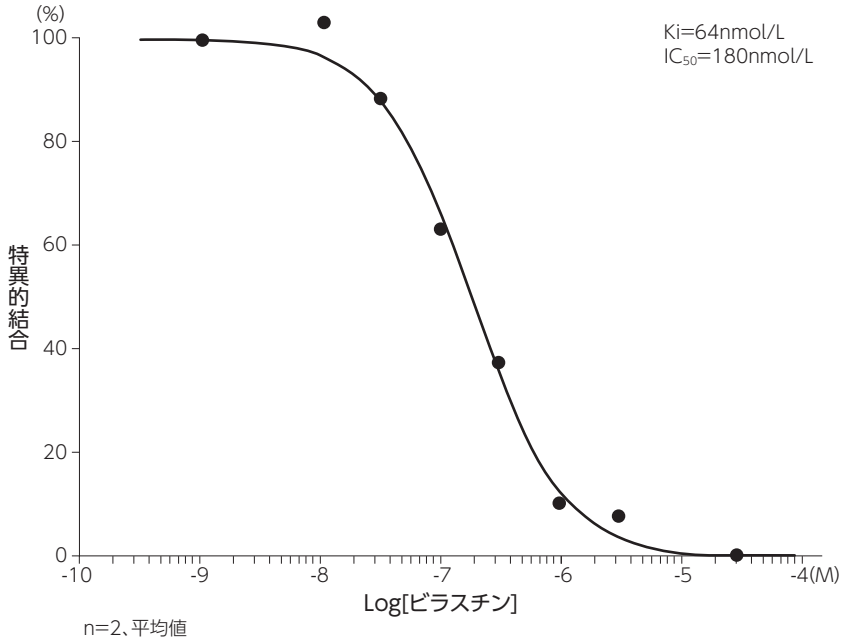
（2）薬効を裏付ける試験成績

1）ヒスタミンH_1受容体拮抗作用

①ヒトヒスタミンH_1受容体に対する結合親和性（*in vitro*）[26)]

ヒトヒスタミンH_1受容体を発現させたHEK293細胞より調製した細胞膜標品を用いて、ヒトヒスタミンH_1受容体に対する結合親和性を検討した。ビラスチンは、ヒトヒスタミンH_1受容体への^{3}H-ピリラミン結合を阻害し、そのKi値は64nmol/L、50%阻害濃度（IC_{50}）値は180nmol/Lであった。

ビラスチンのヒトヒスタミンH_1受容体に対する特異的結合の濃度反応曲線



n=2、平均値

試験方法：ヒトヒスタミンH_1受容体を発現させたHEK293細胞より調製した細胞膜標品を50mmol/Lリン酸緩衝液に懸濁し、^{3}H-ピリラミン及びビラスチンを60分間反応させ、ヒトヒスタミンH_1受容体に対する結合親和性を検討した。

(2) 薬効を裏付ける試験成績(続き)

②モルモットヒスタミンH_1受容体に対する結合親和性(*in vitro*)[27)]

モルモットの小脳より調製した細胞膜標品を用いて、モルモットヒスタミンH_1受容体に対する結合親和性を検討した。ビラスチンは、モルモット小脳膜蛋白質への^{3}H-ピリラミン結合を阻害し、そのKi値は、44.15±6.08nmol/Lであった。一方、セチリジンとフェキソフェナジンのKi値は、それぞれ143.12±16.35と246±40.7nmol/Lであった。

モルモットヒスタミンH_1受容体に対する結合親和性

ヒスタミンH_1受容体拮抗薬	各試験のKi(nmol/L)	pKi	平均Ki(nmol/L) 平均値± SE
ビラスチン(Exp1)	58.4	7.23	44.15±6.08
ビラスチン(Exp2)	38.3	7.42	
ビラスチン(Exp3)	30.7	7.51	
ビラスチン(Exp4)	49.2	7.31	
セチリジン(Exp1)	153	6.82	143.12±16.35
セチリジン(Exp2)	175	6.76	
セチリジン(Exp3)	147	6.83	
セチリジン(Exp4)	97.5	7.01	
フェキソフェナジン(Exp1)	236	6.63	246±40.7
フェキソフェナジン(Exp2)	321	6.49	
フェキソフェナジン(Exp3)	181	6.74	

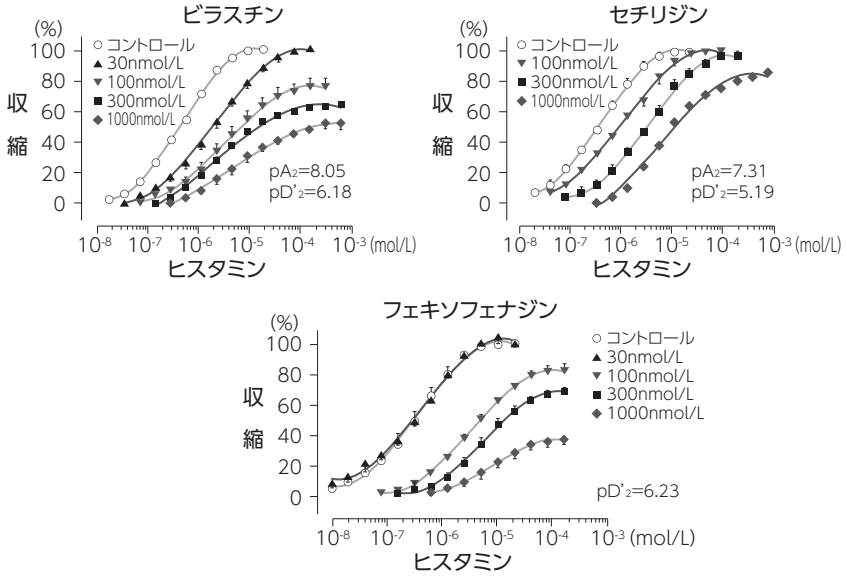
試験方法:モルモットの小脳より調製した細胞膜標品を50mmol/Lリン酸緩衝液に懸濁し、^{3}H-ピリラミン及び被験物質を30分間反応させ、モルモットヒスタミンH_1受容体に対する結合親和性を検討した。

③ヒスタミン誘発収縮反応に対する作用

i. モルモット摘出回腸でのヒスタミン誘発収縮反応に対する作用(*in vitro*)[28)]

ヒスタミンで誘発したモルモット摘出回腸収縮反応に対する作用を検討した。ビラスチンはヒスタミンの濃度反応曲線を高濃度側に移動させ、100nmol/L以上の濃度より最大反応を抑制し、pA_2値(アゴニストの濃度反応曲線を2倍高濃度側に平行移動させるのに必要なアンタゴニストのモル濃度の負対数)は8.05、pD'_2値(アゴニストによる最大反応を50%低下させるアンタゴニストのモル濃度の負対数)は6.18であった。

モルモット摘出回腸のヒスタミン誘発収縮反応に対する作用



コントロール群(n=10)、ビラスチン群(n=3)、セチリジン群(n=2～3)、フェキソフェナジン群(n=3～4)
平均値±SE(n≧3の場合)

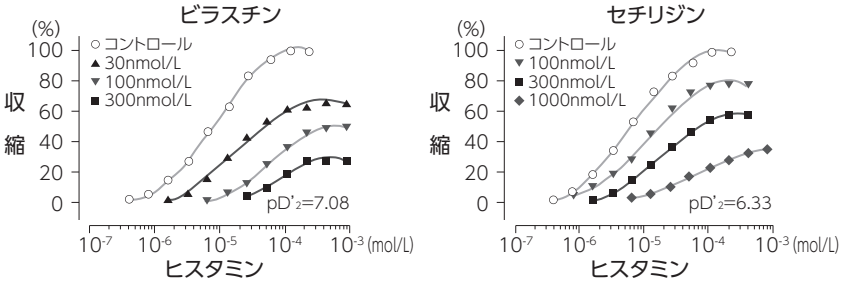
試験方法:Tyrode液中に懸垂したモルモット摘出回腸標本に被験物質を15分間作用させた後にヒスタミンを累積添加し、ヒスタミン誘発収縮反応を等張性トランスジューサーを用いて測定した。

(2) 薬効を裏付ける試験成績(続き)

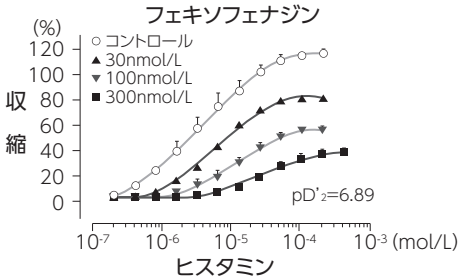
ii. モルモット摘出気管でのヒスタミン誘発収縮反応に対する作用(*in vitro*)[29)]

ヒスタミンで誘発したモルモット摘出気管収縮反応に対する作用を検討した。ビラスチンは30nmol/L以上の濃度よりヒスタミンの最大反応を抑制し、pD'$_2$値は7.08であった。

モルモット摘出気管のヒスタミン誘発収縮反応に対する作用



コントロール群(n=2～4)、ビラスチン群(n=2～4)、セチリジン群(n=2～3)
平均値



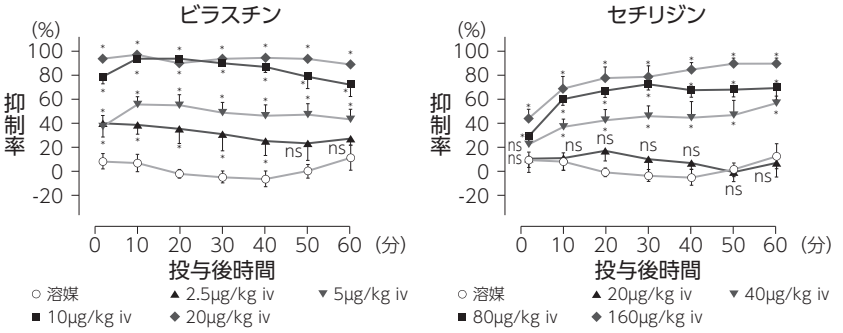
コントロール群(n=3～4)、フェキソフェナジン群(n=3～4)
平均値±SE

試験方法：Krebs-Henseleit液中に懸垂したモルモット摘出気管標本に被験物質を30分間作用させた後にヒスタミンを累積添加し、ヒスタミン誘発収縮反応を等張性トランスジューサーを用いて測定した。

iii. 麻酔下におけるヒスタミン誘発気道収縮に対する作用(モルモット)[30)]

麻酔下モルモットにおけるヒスタミンで誘発した気道収縮に対する作用を検討した。ビラスチンはヒスタミン誘発による気管内圧増加を2.5μg/kgより有意に抑制し(投与後2～40分、$p<0.05$)、その作用は投与60分後までほぼ一定であった。各時間における50%有効用量(ED$_{50}$)は3.67～6.15μg/kgであった。

麻酔下モルモットのヒスタミン誘発気道収縮に対する抑制作用の経時的変化



n=6、平均値±SE
＊：$p<0.05$、ns：有意差なし vs溶媒対照群(Student's t検定)

試験方法：ウレタン麻酔下の雄性Dunkin-Hartleyモルモットに気管カニューレを挿入して自発呼吸を停止させ、人工呼吸(60回/分)下、気管内圧を圧トランスジューサーを用いて経時的に測定した。頸静脈にカニュレーションを施してヒスタミン(2.5～12.5μg/kg)を投与し、ヒスタミンに対する反応性が安定した時点の気管内圧(前値)を測定後、被験物質を静脈内投与し、投与後2、10、20、30、40、50及び60分後に前値と同量のヒスタミンを投与し、気管内圧増加に対する抑制率を算出した。

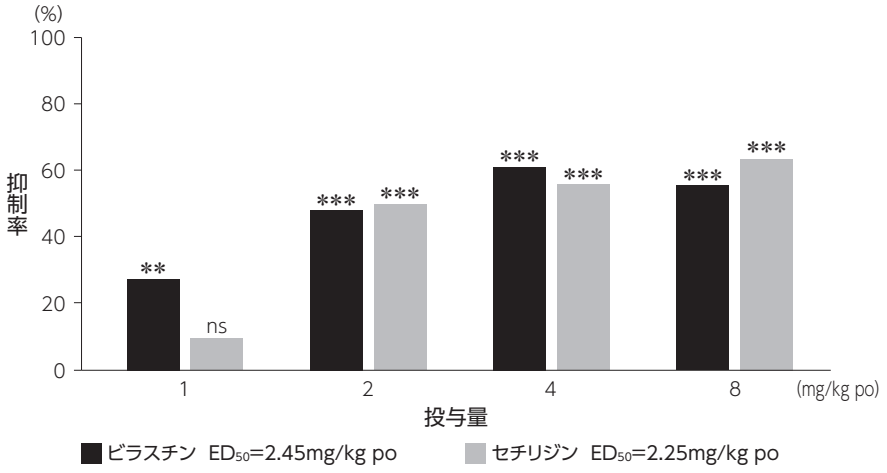
(2) 薬効を裏付ける試験成績(続き)

④ヒスタミン誘発血管透過性亢進に対する作用

i. ヒスタミン誘発皮膚血管透過性亢進に対する作用(ラット)[31]

ヒスタミンで誘発した皮膚血管透過性に対する作用を検討した。ビラスチンは1mg/kgより有意にラットのヒスタミン誘発皮膚血管透過性亢進を抑制し、50%有効用量(ED_{50}値)は2.45mg/kgであった($p<0.01$)。

ラットのヒスタミン誘発皮膚血管透過性亢進に対する抑制作用



n=10、平均値

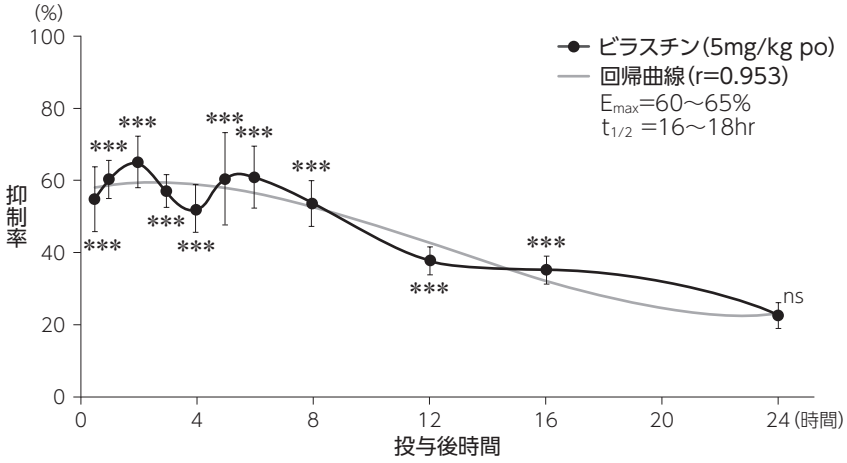
:$p<0.01$、*:$p<0.001$、ns:有意差なし vs溶媒対照群(Student's t検定)

試験方法:雄性Wistarラットの背部2ヵ所にヒスタミン10μgを皮内投与し、その直後に0.625%エバンスブルー液を尾静脈内に投与し、ヒスタミン投与30分後に背部皮膚を摘出し、漏出した色素量を定量した。被験物質はヒスタミン投与の1時間前に経口投与し、ヒスタミン誘発皮膚血管透過性亢進に対する作用を検討した。

ii. ヒスタミン誘発皮膚血管透過性亢進に対する作用の持続性(ラット)[32]

ヒスタミンで誘発した皮膚血管透過性に対する作用の持続性を検討した。ビラスチンはヒスタミン誘発皮膚血管透過性亢進を投与30分～8時間後までは50%以上、投与12～16時間後までは30%以上抑制した。3次回帰曲線(相関係数 $r=0.953$)より得られた最大効果(E_{max})は60～65%、効力の半減時間は16～18時間と推定された。

ラットのヒスタミン誘発皮膚血管透過性亢進に対するビラスチン投与後の経過時間と抑制率の推移



n=10、平均値±SE ***:$p<0.001$、ns:有意差なし vs溶媒対照群(Student's t検定)

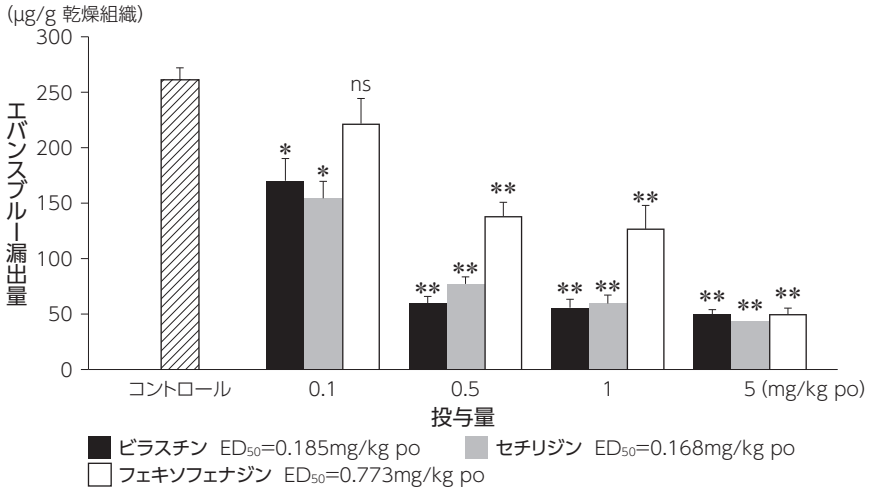
試験方法:雄性Wistarラットの背部2ヵ所にヒスタミン10μgを皮内投与し、その直後に0.625%エバンスブルー液を尾静脈内に投与し、ヒスタミン投与30分後に背部皮膚を摘出し、漏出した色素量を定量した。ビラスチン5mg/kgをヒスタミン投与の0.5、1、2、3、4、5、6、8、12、16及び24時間前に経口投与し、ヒスタミン誘発皮膚血管透過性亢進に対する作用の持続性を検討した。

(2) 薬効を裏付ける試験成績(続き)

iii. ヒスタミン誘発気道血管透過性亢進に対する作用(モルモット)[33)]

ヒスタミンで誘発した気道血管透過性亢進に対する作用を検討した。ビラスチンは0.1mg/kgより有意にモルモットのヒスタミン誘発気道血管透過性亢進を抑制し、ED_{50}値は0.185mg/kgであった($p<0.05$)。

モルモットのヒスタミン誘発気道血管透過性亢進に対する抑制作用



コントロール群(n=10)、ビラスチン群(n=3～6)、セチリジン群(n=2～5)、フェキソフェナジン群(n=3～6)
平均値±SE　*:p<0.05、**:p<0.01、ns:有意差なし vsコントロール群(Student's t検定)

試験方法:雄性Dunkin-Hartleyモルモットにヒスタミン150μg/kgとエバンスブルー20mg/kgの混合液1mL/kgを静脈内投与し、その10分後に気管を摘出し、漏出した色素量を定量した。被験物質は、ヒスタミン投与の1時間前に経口投与し、ヒスタミン誘発気道血管透過性亢進に対する作用を検討した。

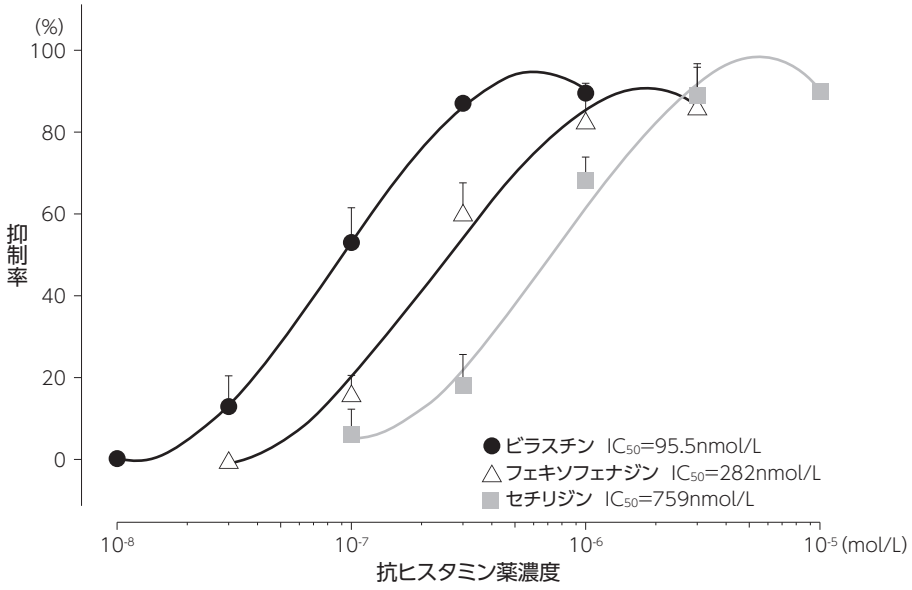
（2）薬効を裏付ける試験成績（続き）

2）抗アレルギー作用

①抗原感作モルモット摘出回腸でのSchultz-Dale反応に対する作用（*in vitro*）[34]

Schultz-Dale反応に対する作用を検討した。ビラスチンは感作モルモット摘出回腸の抗原誘発収縮反応を濃度依存的に抑制し、そのIC$_{50}$値は95.5nmol/Lであった。

感作モルモット摘出回腸の抗原誘発収縮反応に対する抑制作用



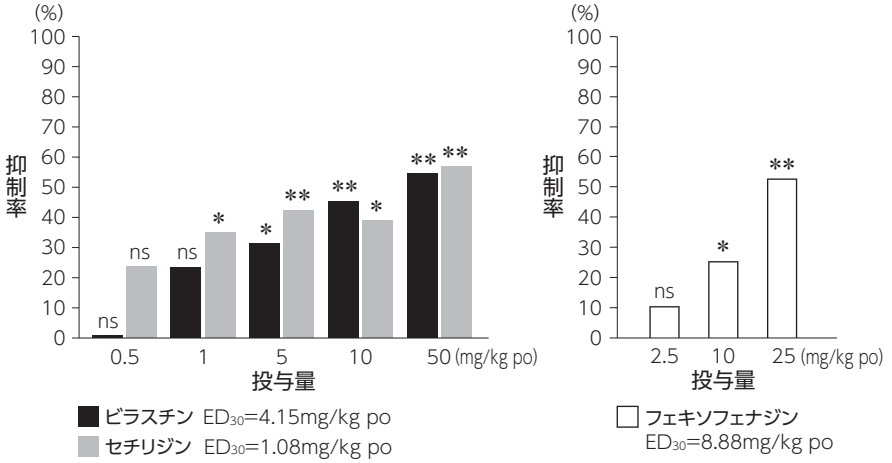
ビラスチン群（n=3～5）、セチリジン群（n=3～6）、フェキソフェナジン群（n=3～6）　平均値+SE

試験方法：卵白アルブミン（OVA）にて感作させたモルモットより回腸を摘出し、標本を作製した。摘出回腸標本のヒスタミン1μmol/Lでの収縮を測定した後、OVA0.5μg/mLでSchultz-Dale反応を惹起した。被験物質はOVA添加の5分前から処置し、抑制率（ヒスタミンによる収縮に対する抗原による収縮の比）によりSchultz-Dale反応に対する作用を検討した。

②能動感作皮膚アナフィラキシーに対する作用（マウス）[35]

能動感作マウスを用いてIgG依存性能動感作皮膚アナフィラキシー（ACA）に対する抑制作用を検討した。ビラスチンはマウスIgG依存性ACAを抑制し、その30%有効用量（ED$_{30}$）は4.15mg/kgであった。

マウスのIgG依存性ACAに対する抑制作用



n=8～16、平均値　＊：p<0.05、＊＊：p<0.01、ns：有意差なし vsコントロール群(Student's t検定)

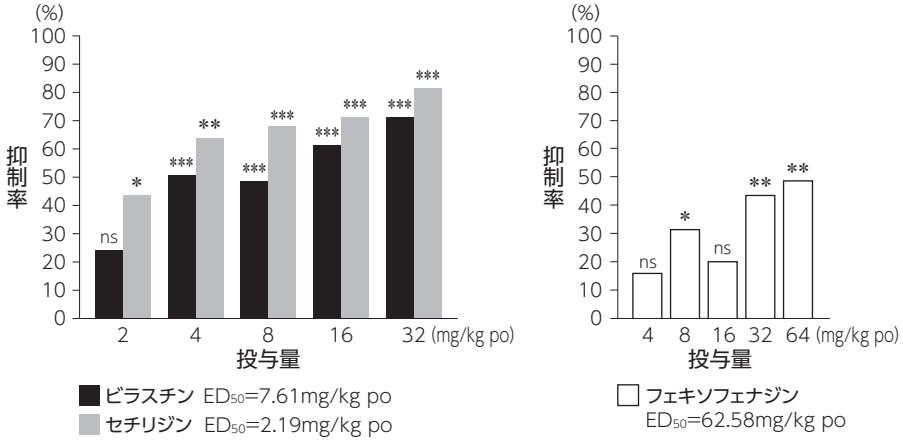
試験方法：雄性CD1マウスを完全フロイントアジュバントとして能動感作させた。その2週間後にOVAを両耳の耳介部に皮内投与し、その直後に0.5%エバンスブルー液を尾静脈に投与し、抗原惹起の30分後に両耳を摘出して漏出した色素量を定量した。被験物質は抗原惹起の1時間前に経口投与し、IgG依存性ACAに対する作用を検討した。

(2) 薬効を裏付ける試験成績(続き)

③受動感作皮膚アナフィラキシーに対する作用(ラット)[36]

抗OVA血漿による受動感作ラットを用いて受動感作皮膚アナフィラキシー(PCA)に対する抑制作用を検討した。ビラスチンのラットPCAに対する50%有効用量(ED_{50})は7.61mg/kgであった。

抗OVA血漿によるラットPCAに対する抑制作用



n=10　平均値

*:p<0.05、**:p<0.01、***:p<0.001 ns:有意差なし vs 溶媒対照群(Student's t検定)

試験方法:雄性Wistarラットの背部に抗OVA血漿を皮内注射し、受動感作させた。その48時間後に抗原とエバンスブルーの混合液を尾静脈に投与し、抗原惹起の30分後に背部皮膚を摘出して漏出した色素量を定量した。被験物質は抗原惹起の1時間前に経口投与し、PCA反応に対する作用を検討した。

④アルサス反応及び遅延型皮膚反応に対する作用

i. アルサス反応(Ⅲ型アレルギーモデル)に対する作用(マウス)[37]

Ⅲ型アレルギーモデルであるアルサス反応に対する作用を検討した。ビラスチン100mg/kgの経口投与はアルサス反応にほとんど影響を及ぼさなかった。

マウスのアルサス反応に対する抑制率

被験物質	投与量(mg/kg po)	抑制率(%)
ビラスチン	100	15.31
セチリジン	50	11.11
フェキソフェナジン	50	19.77

試験方法:雄性CD1マウスにヒツジ赤血球(1.85×10^8個)を1日目と14日目の2回腹腔内投与して感作させ、その5日後にヒツジ赤血球(0.9×10^8個)を右後肢の足底部に投与してアルサス反応を惹起した。惹起3時間後に左右の後肢を摘出し、重量の差から浮腫率を算出した。被験物質は惹起の24時間前と1時間前の2回経口投与し、アルサス反応に対する作用を検討した。

ii. 遅延型皮膚反応(Ⅳ型アレルギーモデル)に対する作用(マウス)[38]

Ⅳ型アレルギーモデルである遅延型皮膚反応に対する作用を検討した。ビラスチン100mg/kgの経口投与は遅延型皮膚反応にほとんど影響を及ぼさなかった。

マウスの遅延型皮膚反応に対する抑制率

被験物質	投与量(mg/kg po)	抑制率(%)
ビラスチン	100	4.22
セチリジン	100	7.07
フェキソフェナジン	100	0.74

試験方法:雄性CD1マウスに2%オキサゾロン100μLを腹部に塗布して感作させ、その8日後に2%オキサゾロン10μLを右耳介の裏面に塗布して遅延型皮膚反応を惹起した。惹起24時間後に左右の耳介を摘出し、重量の差から浮腫率を算出した。被験物質は惹起の1時間前と6時間後の2回経口投与し、遅延型皮膚反応に対する作用を検討した。

(2) 薬効を裏付ける試験成績(続き)

3) ヒスタミンH_1受容体選択性(*in vitro*)

①他の受容体及びイオンチャネルに対する結合親和性(*in vitro*)[39)]

30種類の受容体及びイオンチャネルに対する結合親和性を、標識リガンドを用いた結合試験で検討した。ビラスチン10μmol/Lの結合阻害率は最大でも35%であり、作用がないか弱い阻害作用しか示さなかった。

ビラスチンの各種受容体及びイオンチャネルに対する結合阻害率

受容体	リガンド	組　織	結合阻害率(%)
アデノシンA_1	[^{3}H]DPCPX	ラット脳	7
アデノシンA_{2A}	[^{3}H]CGS-21680	ラット線条体	5
アドレナリンα_1	[^{3}H]プラゾシン	ラット脳	35
アドレナリンα_2	[^{3}H]ラウオルシン	ラット皮質	15
アドレナリンβ_1	[^{125}I]l-シアノピンドロール	ヒト、組換え体	7
アドレナリンβ_2	[^{3}H]CGP-12177	ヒト、組換え体	−1
L型カルシウムチャネル	[^{3}H]ニトレンジピン	ラット大脳皮質	−13
ドパミンD_1	[^{3}H]SCH23390	ヒト、組換え体	−2
ドパミンD_{2L}	[^{3}H]スピペロン	ヒト、組換え体	−4
エストロゲン	[^{3}H]エストラジオール	子牛子宮	7
$GABA_A$アゴニスト結合部位	[^{3}H]ムシモール	ラット脳	21
$GABA_A$塩素イオンチャネル	[^{3}H]TBOB	ラット大脳皮質	−7
グルココルチコイド	[^{3}H]デキサメタゾン	ヒトJurkat細胞	−7
グルタミン酸、NMDA、フェンサイクリジン	[^{3}H]TCP	ラット大脳皮質	2
非選択的グルタミン酸	[^{3}H]L-グルタミン酸	ラット脳	−9
ストリキニーネ感受性グリシン	[^{3}H]ストリキニーネ	ラット脊髄	−14
インスリン	[^{125}I]インスリン	ラット肝臓	−3
ムスカリンM_2	[^{3}H]NMS	ヒト、組換え体	4
ムスカリンM_3	[^{3}H]NMS	ヒト、組換え体	8
オピオイドδ	[^{3}H]DPDPE	モルモット脳	17
オピオイドκ	[^{3}H]U-69593	モルモット脳	−11
オピオイドμ	[^{3}H]DAMGO	モルモット脳	4
ホルボールエステル	[^{3}H]PDBu	マウス脳	18
カリウムチャネル[K_{ATP}]	[^{3}H]グリブリド	シリアンハムスター、HIT-T15	11
プロゲステロン	[^{3}H]R-5020	子牛子宮	3
セロトニン5-HT_1	[^{3}H]5-HT	ラット大脳皮質	19
セロトニン5-HT_2	[^{3}H]ケタンセリン	ラット脳	11
非選択的シグマ	[^{3}H]DTG	モルモット脳	20
ナトリウムチャネルサイト2	[^{3}H]バトラコトキシン	ラット脳	25
テストステロン	[^{3}H]ミボレロン	ラット腹側前立腺	2

ビラスチン10μmol/Lでの結合阻害率を示す。

試験方法:30種類の受容体及びイオンチャネルに対する結合親和性を、標識リガンドを用いた結合試験で検討した。

(2) 薬効を裏付ける試験成績(続き)

②ヒスタミン受容体に対する作用(*in vitro*)[40-42]

ヒスタミンH_2、H_3、H_4受容体に対するビラスチンの作用を検討した。ビラスチンはいずれの受容体に対しても阻害作用を示さなかった。

ビラスチンのヒスタミン受容体に対する作用

受容体	組織又は細胞	アゴニスト	試験系	濃　度(μmol/L)	試験成績
ヒスタミンH_2	モルモット右心房	ジマプリット	心拍数	100	作用なし
ヒスタミンH_3	モルモット空腸	α-メチルヒスタミン	収縮反応	30	作用なし
ヒスタミンH_4	ヒト組換え体HEK293細胞	[^{3}H]ヒスタミン	結合親和性	10	作用なし

試験方法:ビラスチンのヒスタミンH_2受容体に対する作用はモルモット右心房における心拍数を、ヒスタミンH_3受容体に対する作用はモルモット空腸標本の収縮反応を、ヒスタミンH_4受容体に対する作用はヒト組換え体HEK293細胞を用いて結合親和性を測定し検討した。

③ムスカリン受容体に対する作用(*in vitro*)[43]

ムスカリンM_1、M_2、M_3、M_4、M_5受容体に対するビラスチンの作用を検討した。ビラスチンは100μmol/Lまでの濃度でいずれの受容体に対しても阻害作用を示さなかった。

ビラスチンのムスカリン受容体に対する作用

受容体	n	ビラスチン
ムスカリンM_1	3	作用なし
ムスカリンM_2	3	作用なし
ムスカリンM_3	4	作用なし
ムスカリンM_4	3	作用なし
ムスカリンM_5	4	作用なし

試験方法:ムスカリンM_1、M_2、M_3、M_4、M_5受容体の各安定発現株(ラットC6神経膠腫細胞)を用いて、アセチルコリンによる細胞内Ca^{2+}濃度上昇に対するビラスチン、デスロラタジン、スコポラミンのIC_{50}(nmol/L)を測定し、ムスカリン受容体に対する作用を検討した。

④ケミカルメディエーターに対する作用(*in vitro*)[44-50]

摘出組織を用いて7種のケミカルメディエーターに対するビラスチンの作用を検討した。ビラスチンはアセチルコリンとブラジキニンによって生じるモルモット回腸収縮反応を100μmol/Lで抑制したが、セロトニン、ノルアドレナリン、カルシウム、イソプロテレノール及びロイコトリエンD_4には作用しなかった。

ビラスチンの各種ケミカルメディエーターに対する作用

ケミカルメディエーター	組　織	試験系	濃　度(μmol/L)	試験成績
セロトニン	ラット尾動脈	収縮反応	100	作用なし
ノルアドレナリン	ウサギ胸部大動脈	収縮反応	100	作用なし
アセチルコリン	モルモット回腸	収縮反応	100	弱い阻害作用(pA_2=3.83)
			30	作用なし
カルシウム	モルモット回腸	収縮反応	100	作用なし
ブラジキニン	モルモット回腸	収縮反応	100	弱い阻害作用(pD'_2=3.02)
イソプロテレノール	モルモット気管	弛緩反応	100	作用なし
ロイコトリエンD_4	モルモット気管	収縮反応	100	作用なし

アセチルコリン誘発収縮反応に対するセチリジン100μmol/Lでの阻害作用:pA_2=4.08
ブラジキニン誘発収縮反応に対するセチリジン100μmol/Lでの阻害作用:pD'_2=3.13

試験方法:摘出組織におけるケミカルメディエーター誘発収縮反応、弛緩反応に対するビラスチンの作用を検討した。

(3) 作用発現時間・持続時間[5,6)]

国内の健康成人男性36例を対象としたヒスタミンプリックテストにおいて、単盲検下にて本剤10[※1]、20及び50[※1]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、本剤20mgでは、プラセボと比較して投与1.5時間、8時間、12時間の膨疹及び紅斑の抑制率において有意差が認められ、その効果は投与24時間後まで持続した(いずれの評価時点も$p<0.001$、Student's t検定による名目上のp値)。投与1.5～12時間後までは95～100%の抑制率を示した。

『V.治療に関する項目　5.臨床成績　(2)臨床薬理試験　2)薬学的試験　①単回投与試験』の項を参照のこと。

※1 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはビラスチンとして1回20mgを1日1回空腹時に経口投与する。」である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

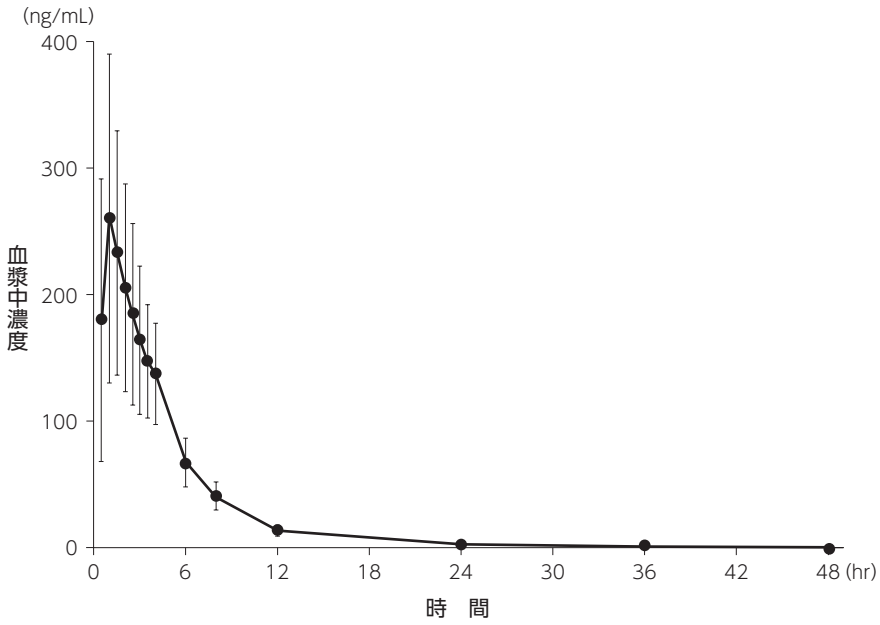
健康成人男性20例に本剤20mgを空腹時単回経口投与したときのt_{max}は1.00時間（中央値）であった。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与時の血漿中濃度[51] ［普通錠］

健康成人男性20例に本剤20mgを空腹時単回経口投与したときの血漿中濃度を下図に示した。
血漿中濃度は速やかに上昇し、投与後1時間で最高血漿中濃度277.86ng/mLに到達した後、10.54時間の半減期で消失した。
t_{max}は1.00時間（中央値）であった。

空腹時単回経口投与時の血漿中濃度推移



n=20、平均値±SD

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
SD	0.5−2.5[2)]	117.40	358.49	368.26	5.50

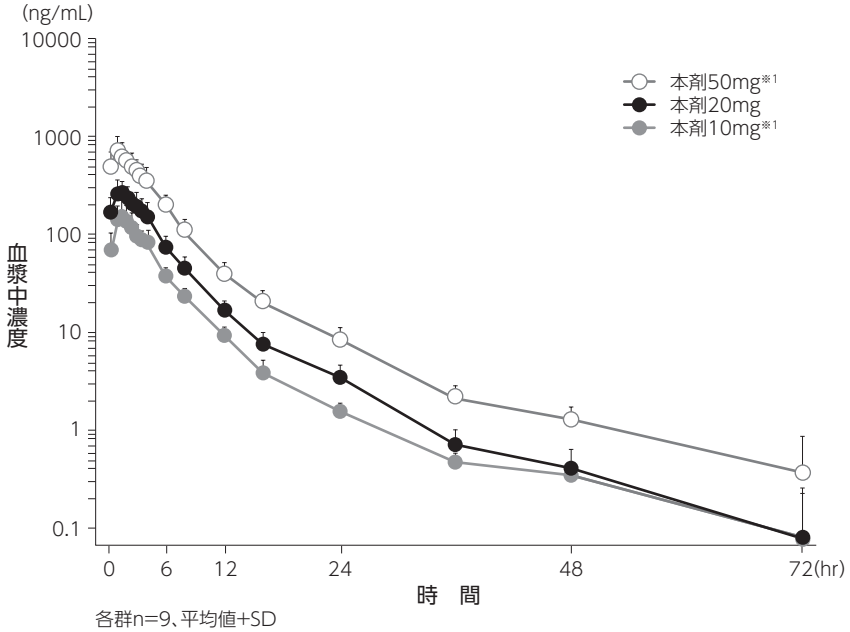
n=20（$AUC_{0\text{-}inf}$及び$t_{1/2}$はn=19）
1)：中央値、2)：最小値−最大値

(2) 臨床試験で確認された血中濃度(続き)

2) 単回投与時の用量別血漿中濃度[52)] [普通錠]

健康成人男性9例に本剤10※1、20及び50mg※1を順次増量して単回経口投与したとき、経口投与後のビラスチンの血漿中濃度は1.1～1.4時間にC_{max}に到達した後、2相性に消失し、最終相の見かけの半減期は11.95～13.86時間であった。ビラスチンのC_{max}、AUCと投与量の関係について検討した結果、ビラスチンの薬物動態はこの用量範囲内で線形性を示した。

用量別の空腹時単回経口投与時の血漿中濃度推移



各群n=9、平均値+SD

用量別の空腹時単回経口投与時の薬物速度論的パラメータ

投与量 (mg)		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	Vd/F (L)	CL/F (L/hr)	Ae (%)	CLr (L/hr)
10※1	平均値	153.13	1.4	707.6	681.1	13.86	302.44	15.05	44.8	6.37
	SD	52.47	0.5	163.3	110.6	9.48	201.69	2.73	12.1	1.71
	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
	SD	109.94	0.6	445.2	444.1	9.05	243.24	6.31	9.8	1.08
	n	9	9	9	9	9	9	9	9	9
50※1	平均値	756.01	1.1	3517.4	3434.8	12.90	311.64	15.72	51.9	7.62
	SD	280.06	0.4	921.3	922.7	8.24	232.79	5.01	10.6	1.62
	n	9	9	9	8	8	8	8	9	9

Ae : 投与後72時間までの尿中排泄率

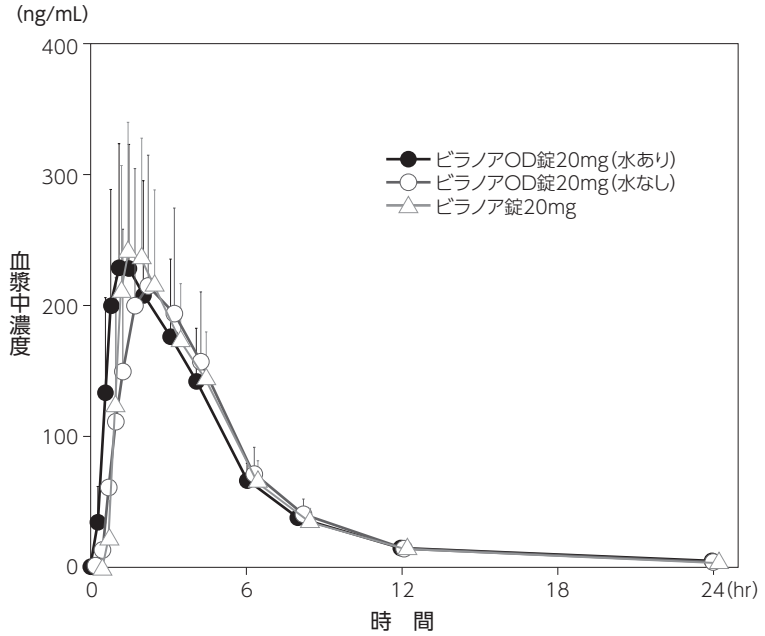
※1 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはビラスチンとして1回20mgを1日1回空腹時に経口投与する。」である。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度(続き)

3) 単回投与時のビラノアOD錠20mgの血漿中濃度(生物学的同等性)[53]

健康成人男性59例にビラノアOD錠20mg(水あり又は水なしで服用)とビラノア錠20mg(普通錠、水で服用)を空腹時単回経口投与したときの血漿中濃度及び薬物動態パラメータは下記の通りであった。

生物学的同等性評価パラメータであるC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24}$について、対数変換値を用いて計算されたビラノア錠20mg投与に対するビラノアOD錠20mg(水あり)及びビラノアOD錠20mg(水なし)投与の平均値の差の90%信頼区間(CI)は、それぞれのC_{max}は、0.96[90%CI: 0.89-1.04]、0.96[90%CI: 0.88-1.04]、$AUC_{0\text{-}24}$は、0.99[90%CI: 0.95-1.03]、0.97[90%CI: 0.93-1.01]であった。いずれも対数変換値の平均値の差の90%CIが0.80～1.25の範囲内※4であったことから、ビラノア錠20mgとビラノアOD錠20mg(水あり・水なし)の生物学的同等性が確認された。



各群n=59、平均値+SD

剤 形	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·hr/mL)
ビラノアOD錠20mg(水あり)	263.90±98.02	1210.07±281.06
ビラノアOD錠20mg(水なし)	261.73±90.95	1190.87±282.85
ビラノア錠20mg	273.37±94.91	1222.72±264.24

n=59、平均値±SD

※4 生物学的同等性の許容域

4) 単回投与時のビラノアOD錠の口腔内崩壊時間[53]

口腔内崩壊時間評価対象例52例の口腔内崩壊時間の平均時間(標準偏差)は11.35(2.58)秒であり、最小値及び最大値はそれぞれ、4.2秒、16.4秒であった。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度(続き)

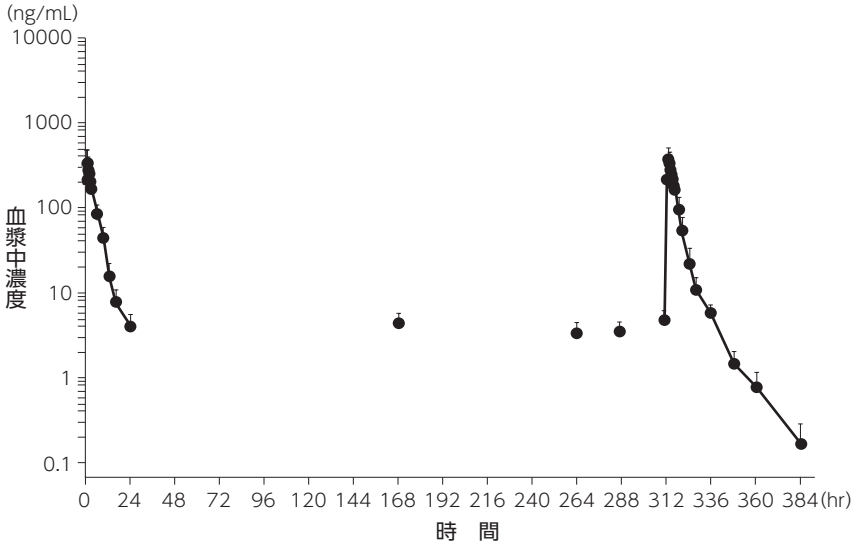
5) 反復投与時の血中濃度[52] [普通錠]

健康成人男性9例に本剤20mgを1日1回14日間反復経口投与したときの血漿中濃度の推移を下図に示した。

投与1日目と14日目のビラスチン血漿中濃度は同様の推移を示した。投与1日目(0～24時間)のAUC(AUC$_{0\text{-}24}$)1439.4ng･hr/mLと14日目(312～336時間)のAUC(AUC$_{312\text{-}336}$)1550.9ng･hr/mLは同程度の値であり、反復投与による蓄積及び薬物動態の変動はないと考えられた。

また、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ビラスチンの薬物動態は7日目(168時間)までには定常状態に達していると考えられた。

反復経口投与時の血漿中濃度推移



0～24hr：n=9、168～384hr：n=8、平均値+SD

(3) 中毒域

該当資料なし

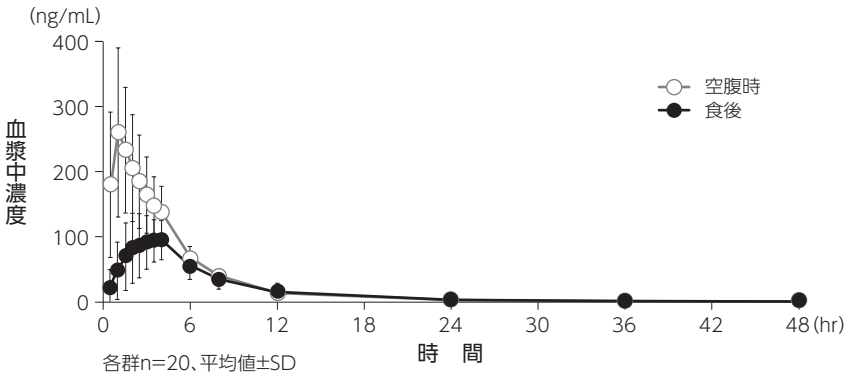
(4) 食事･併用薬の影響

1) 食事の影響[51] [普通錠]

健康成人男性20例を対象に空腹時又は高脂肪食(900kcal以上で、総エネルギーに対する脂質の占める割合が35%以上)後※1に本剤20mgを単回経口投与したとき、空腹時投与に比べ食後投与時のAUC$_{0\text{-}t}$は1283.53ng･hr/mLから770.59ng･hr/mLへ約40%、C$_{max}$は277.86ng/mLから120.18ng/mLへ約60%低下し、t$_{max}$は1.03時間から3.03時間に延長したことから、本剤の経口投与では食事の影響を受け、バイオアベイラビリティが低下し、有意差が認められた(分散分析、AUC$_{0\text{-}t}$、C$_{max}$共に$p<0.001$)ことが確認された(食後投与の空腹時投与に対する幾何平均値の比の90%CI#、AUC$_{0\text{-}t}$：0.5574～0.6839、C$_{max}$：0.3665～0.5669)。

#：生物学的同等性の許容範囲は0.80～1.25

空腹時及び食後投与における平均血漿中濃度推移



各群n=20、平均値±SD

※1 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはビラスチンとして1回20mgを1日1回空腹時に経口投与する。」である。

（4）食事・併用薬の影響（続き）

2）併用薬の影響

①本剤の薬物動態に対する併用薬の影響（外国人データ）

i. エリスロマイシンとの相互作用[54)]　［普通錠］

健康成人24例に本剤20mg、1日1回とエリスロマイシン500mg、1日3回を7日間併用反復経口投与したとき、血漿中ビラスチンのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24}$はそれぞれ約2.9倍及び約1.9倍に上昇した。この血漿中ビラスチン濃度の上昇は、P糖蛋白（P-gp）が阻害されたことによりビラスチンの消化管への分泌が抑制され、吸収率が増加したことに起因すると推察された。一方、血漿中エリスロマイシン濃度には併用による影響はなかった。

ii. ケトコナゾールとの相互作用[55)]　［普通錠］

健康成人24例に本剤20mg、1日1回とケトコナゾール400mg※3、1日1回を6日間併用反復経口投与したとき、血漿中ビラスチンのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24}$はそれぞれ約2.6倍及び約2倍に上昇した。この血漿中ビラスチン濃度の上昇は、P-gpが阻害されたことによりビラスチンの消化管への分泌が抑制され、吸収率が増加したことに起因すると推察された。一方、血漿中ケトコナゾール濃度には併用による影響はなかった。

※3 ケトコナゾールの経口剤は国内未承認

iii. ジルチアゼムとの相互作用[56)]　［普通錠］

健康成人12例（PK解析11例）に本剤20mgとジルチアゼム60mgを併用単回経口投与したとき、血漿中ビラスチンのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}inf}$はそれぞれ約1.5倍及び約1.3倍に上昇した。この血漿中ビラスチン濃度の上昇は、P-gpが阻害されたことによりビラスチンの消化管への分泌が抑制され、吸収率が増加したことに起因すると推察された。

iv. グレープフルーツジュースとの相互作用[57)]　［普通錠］

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

『Ⅷ.安全性（使用上の注意等）に関する項目　7.相互作用』の項を参照のこと。

②併用薬の薬物動態に対する本剤の影響（*in vitro*）

i. シトクロムP450（CYP）の阻害[58)]

ビラスチンは20μmol/L以下の濃度ではCYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3Aの代謝を阻害しなかった。また、これらのCYPに対し時間依存型阻害を示さないと考えられた。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られた。

ii. トランスポーターの阻害[59,60)]

ビラスチンは*in vitro*の検討においてP-gpの典型的な基質であるN-メチルキニジンの輸送を300μmol/Lの濃度で48%阻害した。また、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）2B1及び有機カチオントランスポーター（OCT）1を300μmol/Lの濃度でそれぞれ41%及び約50%阻害した。しかしながら、IC_{50}（約300μmol/Lと推定）と臨床C_{max}（約0.6μmol/L）又は消化管濃度（173μmol/L#）を考慮するとビラスチンがこれらのトランスポーターを阻害することにより相互作用を生じる可能性は低いと考えられた。

ビラスチン20mg経口投与時の消化管濃度の計算値（20mg/250mL）である。

iii. CYP及びトランスポーターの誘導[61)]

初代培養ヒト肝細胞を用いて評価した結果、いくつかのCYPに関して100%以上の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みられなかった。陽性対照のmRNAの上昇に対するビラスチン処理での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。多剤耐性タンパク（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られた。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメント法

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス[52)]

健康成人男性9例に本剤20mgを単回経口投与したときの経口クリアランス(CL/F)は16.23±6.31L/hr(平均値±SD)であった。 [普通錠]

(5) 分布容積[52)]

健康成人男性9例に本剤20mgを単回経口投与したときの見かけの分布容積(Vd/F)は286.08±243.24L(平均値±SD)であった。 [普通錠]

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析[62)]

(1) 解析方法

国内臨床第I相試験データ[5)]を基に構築した母集団薬物動態(PPK)解析モデル

(2) パラメータ変動要因

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(AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、クレアチニン、尿素窒素(BUN)及びアルカリホスファターゼを評価した結果、見かけの中央コンパートメントの分布容積(Vc/F)が体重に対してわずかに有意差を認め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。

4. 吸　収

バイオアベイラビリティ(外国人データ)[63)]
健康成人12例(男女各6例)を対象とし、ビラスチン20mgの単回経口投与又は10mg※1の単回静脈内投与※1をしたとき、絶対的バイオアベイラビリティの平均値は60.67%であった。

＜参考＞ラット[64)]
胆管にカニュレーションを施した雄性ラットに^{14}Cで標識したビラスチン([^{14}C]-ビラスチン)を275mg/kgで単回経口投与したとき、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76.40%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16.70%及び7.48%であり、経口投与後の吸収率は約24%以上と推定された。
＜参考＞ヒトマスバランス
『Ⅶ.薬物動態に関する項目　7.排泄　3)マスバランス(外国人データ)』の項を参照のこと。

5. 分　布

(1) 血液ー脳関門通過性[65,66)]

該当資料なし
＜参考＞ラット
ラットに[^{14}C]-ビラスチン20mg/kgを単回経口投与したとき、脳中放射能濃度は血液中放射能濃度よりも低く[組織/血液放射能濃度比(T/B値):0.0220～0.0313]、本剤の脳への移行性は低いと考えられた。
『Ⅶ.薬物動態に関する項目　5.分布　(5)その他の組織への移行性』の項のデータを参照のこと。

(2) 血液ー胎盤関門通過性[67)]

該当資料なし
＜参考＞ラット
妊娠ラットに[^{14}C]-ビラスチン20mg/kgを単回経口投与したとき、放射能の胎児への移行が確認されたが、胎児組織中放射能濃度は母獣の血液中よりも低かった。

(3) 乳汁への移行性[68)]

該当資料なし
＜参考＞ラット
授乳ラットに[^{14}C]-ビラスチン20mg/kgを単回経口投与したとき、乳汁中に放射能の移行を認めた。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性[65,66)]

該当資料なし
＜参考＞ラット
ラットに[^{14}C]-ビラスチン20mg/kgを単回経口投与したとき、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、脳中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となった。
なお、有色ラットに同様に投与したとき、血液中放射能濃度よりも高く分布した組織は肝臓及び腎臓など一部であった。有色ラットのブドウ膜及び眼球を除き、組織中放射能の消失は速やかであった。

^{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

組織/臓器	放射能濃度（ng eq/mLもしくはg）			
	0.5時間	3時間	6時間	12時間
血　液	347±245	154±51	30.7±53.2	定量下限未満
血　漿	516±395	155±41	38.3±4.6	定量下限未満
脳	12.6±11.2	4.53±7.85	定量下限未満	定量下限未満
脳下垂体	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満	定量下限未満
眼　球	67.9±56.8	66.9±17.7	定量下限未満	定量下限未満
ハーダー腺	236±153	104±31	8.73±15.13	定量下限未満
甲状腺	134±232	270±259	定量下限未満	定量下限未満
気　管	126±179	189±111	定量下限未満	定量下限未満
胸　腺	114±96	52.0±16.5	4.10±7.10	定量下限未満
心　臓	305±181	126±28	7.70±13.34	定量下限未満
肺	425±369	188±61	22.7±19.7	定量下限未満
肝　臓	9520±7300	3450±930	673±95	137±33
腎　臓	2040±1700	696±194	186±9	45.9±41.2
副　腎	373±268	171±81	79.0±136.8	定量下限未満
脾　臓	127±132	50.0±44.8	定量下限未満	定量下限未満
膵　臓	159±96	110±40	31.3±3.7	定量下限未満
白色脂肪	47.9±32.5	60.2±56.2	3.47±6.00	定量下限未満
褐色脂肪	228±157	102±21	14.5±25.1	定量下限未満
骨格筋	130±78	95.2±67.7	6.27±10.85	3.57±6.18
皮　膚	161±115	77.7±25.2	14.9±13.1	定量下限未満
睾　丸	62.2±36.4	44.1±5.4	18.7±1.4	3.09±5.35
胃	24500±9000	12500±14900	1290±1120	18.0±31.1
小　腸	38600±14000	31100±11000	2320±830	200±117
大　腸	472±224	3170±590	5580±3330	1250±810
膀　胱	309±78	3350±4800	426±75	51.6±52.5

投与量：20mg/kg　平均値±SD（n=3）

(6) 血漿蛋白結合率[69]
(*in vitro*)

ビラスチンの*in vitro*ヒト血漿蛋白結合率は0.2～1μg/mLの濃度範囲で男性87.03～90.04%、女性84.22～86.00%であり、濃度依存的な変動はなかった。

6. 代　謝

(1) 代謝部位及び代謝経路[70-72]

(外国人データ)
[^{14}C]-ビラスチン20mgを健康成人に単回経口投与したとき、尿、糞及び血漿中には主として未変化体が存在した。尿中には3種の代謝物(投与量の1%未満)、血漿中には2種の代謝物(未変化体濃度の1/10以下)の存在が確認されたが、いずれも低濃度であり、同定できなかった。
<参考>*in vitro*
ビラスチンはヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞を用いた*in vitro*試験において、ほとんど代謝されなかった。ヒト肝ミクロソームによってビラスチンの水酸化体が生成したが微量であった。ビラスチンの水酸化体の生成にはCYP3A4が関与していると考えられた。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

CYP3A4

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排　泄

1) 経口投与時の尿中排泄[52]　［普通錠］
健康成人男性9例に本剤20mgを空腹時単回経口投与したとき、投与後72時間までのビラスチンの平均累積排泄率は47.3%であった。

2) 静脈内投与時の尿中排泄(外国人データ)[63]
健康成人12例(男女各6例)にビラスチン10mg※1を単回静脈内投与※1したとき、投与後72時間までの尿中ビラスチンの平均累積排泄率は66%であり、ビラスチンは主として尿中に排泄された。

※1　本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはビラスチンとして1回20mgを1日1回空腹時に経口投与する。」である。

3) マスバランス(外国人データ)[70,73]
健康成人男性6例に[^{14}C]-ビラスチン20mgを単回経口投与したとき、最終測定時間である168時間までの放射能の尿中排泄率は33.1%、糞中排泄率(未吸収部分を含む)は67.0%であった。168時間までの総排泄率は100.1%であることから、ビラスチン及び代謝物は体内に残存しないと考えられた。
投与後48時間までの放射能の累積尿中排泄率が32.7%、糞中排泄率が47.8%、総排泄率が80.4%であり、ビラスチン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中で28.31%(0～48時間)、糞中で66.53%(0～96時間)であり、[^{14}C]-ビラスチン経口投与後に尿及び糞中に排泄される放射能のほとんどが未変化体であった。

8. トランスポーターに関する情報[74-76]

*In vitro*試験においてビラスチンはP-gp及びOATP1A2の基質であることが確認された。一方、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、有機カチオントランスポーター(OCT)1、OCT2、OAT1、OAT3及び乳癌耐性タンパク(BCRP)の基質ではなかった。さらに、本剤はP-gp、OATP2B1及びOCT1に対し阻害作用を示した。
『Ⅶ.薬物動態に関する項目　1. 血中濃度の推移　(4)食事・併用薬の影響』の項を参照のこと。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

1) 高齢者あるいは男女における薬物動態(外国人データ)[77)] [普通錠]

若齢男性及び女性(18～35歳)、高齢男性及び女性(65歳以上)の4グループ(各8例、計32例)に本剤20mgを単回経口投与し比較した結果、年齢あるいは性別のビラスチンの薬物動態に及ぼす影響はほとんどなかった。

・年　齢

若齢男性と高齢男性ではビラスチンのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}inf}$に有意差は認められなかった(分散分析)。若齢女性と高齢女性ではビラスチンのC_{max}は若齢女性が1.7倍と高く有意差が認められた(分散分析、$p<0.05$)が、$AUC_{0\text{-}inf}$に有意差は認められなかった(分散分析)。

・性　別

若齢男性と女性あるいは高齢男性と女性ではビラスチンのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}inf}$に有意差は認められなかった(分散分析)。

2) 腎機能低下被験者における薬物動態(外国人データ)[78)] [普通錠]

腎機能正常[糸球体ろ過量(GFR):>80mL/min/1.73m^2]、軽度腎機能低下(GFR:50～80mL/min/1.73m^2)、中等度腎機能低下(GFR:30～<50mL/min/1.73m^2)、重度腎機能低下(GFR:<30mL/min/1.73m^2)の4グループの被験者に本剤20mgを単回経口投与し、薬物動態を比較した。

t_{max}は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}は中等度腎機能低下で最も高いものの、$AUC_{0\text{-}inf}$は重症度が高くなるに従い増加し、腎機能正常被験者に比べ重度腎機能低下被験者のC_{max}は1.6倍、$AUC_{0\text{-}inf}$は2.3倍高かった。$t_{1/2}$の平均値は腎機能正常被験者の9.26時間から重度腎機能低下被験者の18.39時間までの幅がみられた。腎機能低下被験者の血漿中濃度は、国内臨床第I相試験で忍容性が確認されている本剤50mgの14日間反復投与後の血漿中濃度よりも低かったことから、本剤の腎機能低下患者の安全性に対する薬物動態の変化は、臨床的に意義のある変化ではないと考えられた。一方、腎機能正常、軽度腎機能低下、中等度腎機能低下、重度腎機能低下被験者で何らかの有害事象が発現した患者数は、それぞれ1/6名、1/6名、1/6名、3/6名であった。腎機能低下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く、有害事象の程度はすべて軽度であった。

腎機能低下被験者に本剤20mg単回経口投与時の薬物速度論的パラメータ

腎機能 [GFR(mL/min/1.73m^2)]	C_{max} (ng/mL)	t_{max}(hr)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$(hr)
正　常 (GFR>80)	144.0(57.8)	1.5(1.0−3.0)	737.4(260.8)	9.26(2.79)
軽度低下 (50≦GFR≦80)	172.1(45.0)	1.5(0.5−3.0)	967.4(140.2)	15.08(7.66)
中等度低下 (30≦GFR<50)	271.1(30.4)	2.25(1.0−2.5)	1384.2(263.2)	10.47(2.34)
重度低下 (GFR<30)	228.8(81.8)	1.5(0.5−3.0)	1708.5(699.0)	18.39(11.40)

各群n=6、平均値(SD)、t_{max}は中央値(最小値−最大値)

『Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目　6.特定の背景を有する患者に関する注意　(2)腎機能障害患者』の項を参照のこと。

3) 肝機能障害患者における薬物動態[63)]

<参考>

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。

ビラスチンを静脈内投与したときの尿中排泄率が66%[63)]であることから、ビラスチンの肝クリアランスは最大で全身クリアランスの34%である。肝機能が全く消失した場合を仮定しても、全身クリアランスの低下は34%であり、重度腎機能低下被験者の全身クリアランスと同程度と推定された。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）
医療用医薬品に一般的な注意事項として設定した。
本剤の使用に際しては、問診により本剤の成分に対する過敏症の既往歴を確認し、その既往がある場合には、本剤を投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.1 効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。
〈アレルギー性鼻炎〉
8.2 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。

（解説）
8.1 本剤は、長期にわたり投与される可能性があるが、効果が認められないまま漫然と長期投与が行われることがないよう設定した。
8.2「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）」[79]を参考として設定した。なお、「鼻アレルギー診療ガイドライン－通年性鼻炎と花粉症－2020年版（改訂第9版）」[80]には「初期療法の開始時期は、使用する薬剤の効果発現に要する時間と、患者の例年の飛散花粉に対する過敏性を念頭において、第二世代抗ヒスタミン薬、抗ロイコトリエン薬、鼻噴霧用ステロイド薬は花粉飛散予測日又は症状が少しでも現れた時点で開始し、その他の薬剤では飛散予測日の1週間前をめどに治療を始める」旨が記載されている。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

（1）合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

（2）腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者
9.2.1 中等度（30≦GFR＜50mL/min/1.73m^2）又は重度（GFR＜30mL/min/1.73m^2）の腎機能障害のある患者
本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。［16.6.1 参照］

（解説）
本剤の排泄経路を考慮して設定した。
『Ⅶ.薬物動態に関する項目　10.特定の背景を有する患者　2）腎機能低下被験者における薬物動態』の項を参照のこと。

（3）肝機能障害患者

設定されていない

（4）生殖能を有する者

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（5）妊婦

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

（解説）
本剤の動物実験（ラット、ウサギ）で催奇形性等の胎児毒性は報告されていない。しかしながら、ラットにおいて本剤が胎児に移行することが確認されており[67]、また、妊婦における安全性は確立されていない。そのため、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。

『Ⅶ.薬物動態に関する項目　5.分布　（2）血液−胎盤関門通過性』の項を参照すること。

（6）授乳婦

9.6 授乳婦
授乳中の女性には治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。

（解説）
動物実験（ラット）で授乳期に本剤を投与したところ、乳汁中への移行が確認されているため[68]、授乳婦に対しては治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

『Ⅶ.薬物動態に関する項目　5.分布　（3）乳汁への移行性』の項を参照すること。

（7）小児等

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）
国内臨床試験では小児等での使用経験はなく、小児等に対する本剤の有効性及び安全性が確立していないことから設定した。

（8）高齢者

9.8 高齢者
一般的に生理機能が低下していることが多く、腎臓からも排泄される本剤では血中濃度が上昇するおそれがある。［16.5 参照］

（解説）
海外で実施した計9の臨床試験（第Ⅱ相試験4試験と第Ⅲ相試験5試験）を併合して行った解析の結果、有害事象の発現割合は、65歳以上の患者と65歳未満の患者で差を認めなかった。また、海外で実施した臨床試験で本剤の薬物動態に及ぼす年齢及び性別の影響を評価した結果、本剤の薬物動態は年齢の違いや性差による影響を受けなかった。更に、海外で承認後に実施したPost-authorization studyで、65歳以上の患者を対象に本剤20mgの安全性を検討した結果、副作用の発現頻度は0.04%/月及び0.12%/3ヵ月であり、高齢者の安全性は良好であった。
国内で実施した第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）[10-17]の併合解析においても、65歳以上の患者と65歳未満の患者で有害事象の発現に特筆すべき傾向はなかった。しかし、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いことから、高齢者への投与にあたっての一般的な注意として設定した。

7. 相互作用

10. 相互作用
ビラスチンはP糖蛋白の基質である[78]。

（1）併用禁忌とその理由

設定されていない

（2）併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エリスロマイシン ジルチアゼム ［16.7.1、16.7.3 参照］	本剤の血漿中濃度を上昇させるとの報告がある。	P糖蛋白の阻害による本剤の吸収率の増加に起因すると推定される。

（解説）

エリスロマイシン、ジルチアゼムとの併用（外国人データ） ［普通錠］

健康成人24例に本剤20mgを1日1回とエリスロマイシン500mgを1日3回7日間併用反復経口投与した臨床薬物相互作用試験の結果、血漿中ビラスチンのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24}$はそれぞれ約2.9倍及び約1.9倍に上昇することが明らかになった[54]。また、同様に、健康成人12例に本剤20mgとジルチアゼム60mgを併用単回経口投与した臨床薬物相互作用試験の結果、血漿中ビラスチンのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}inf}$はそれぞれ約1.5倍及び約1.3倍に上昇することが明らかになった[56]。

これらの血漿中ビラスチン濃度の上昇は、P糖蛋白が阻害されたことによりビラスチンの消化管への分泌が抑制され、吸収率が増加したことに起因すると推察された。

『Ⅶ.薬物動態に関する項目　1.血中濃度の推移　（4）食事・併用薬の影響　2）併用薬の影響』の項を参照のこと。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

（1）重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

（解説）

国内外の製造販売後において、本剤との因果関係が否定できない重篤なショック、アナフィラキシーが報告されている。

〔アナフィラキシー〕（国内）

患者		1日投与量 投与期間	経過及び処理	
性別 年齢	使用理由 （合併症）			
女 50代	アトピー性皮膚炎 （なし）	20mg/日 1日間	既往歴：ロキソプロフェンナトリウム水和物による顔面浮腫	
			投与開始日 （投与中止日）	就寝前、アトピー性皮膚炎に対し本剤20mgを投与。15～20分後、両手掌のびまん性紅斑を認める。その後、紅斑は全身に拡大し、浮腫、振戦、呼吸困難等の症状も出現し、緊急搬送される。救急処置（詳細不明）にて症状改善。経過観察のため、入院。併用薬も全て中止。
			投与3日目	退院。その後、本剤の再投与は行っていない。
併用薬：ヘパリン類似物質、白色ワセリン、タクロリムス水和物、デキサメタゾン、ベタメタゾン、吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩、亜鉛華				

〔アナフィラキシーショック〕（海外）

慢性蕁麻疹患者に対する誘発試験において報告[81]されている。30分毎に本剤を2mg、5mg、10mg、20mgの順で逐次投与され、累積投与量37mg（投与開始90分後）の時点で全身性の蕁麻疹を認めたため、経口ステロイドを投与される。続いて初回投与から360分後に血圧低下（84/54mmHg）及び頻脈（107/分）を認めたため、アドレナリンが投与され、回復している。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1%未満	頻度不明
精神神経系	眠気、頭痛	めまい、不眠、不安
消化器	口渇、下痢、腹痛	胃不快感、口内乾燥、消化不良、胃炎、悪心
循環器		右脚ブロック、洞性不整脈、心電図QT延長、心電図異常、頻脈、動悸
肝臓	AST上昇、γ-GTP上昇	ALT上昇
腎臓		血中クレアチニン上昇
呼吸器	鼻乾燥	呼吸困難、鼻部不快感
過敏症		発疹、そう痒症、血管性浮腫、多形紅斑
その他		耳鳴、発熱、体重増加、トリグリセリド上昇、無力症、口腔ヘルペス、食欲亢進、疲労

（解説）

［普通錠］

ビラノア錠20mgの国内臨床試験のうち、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）[10-17]で、本剤20mgを投与した675例（痒疹※2 24例を含む）の患者で認められた副作用、海外臨床試験及び国内外の市販後で発現した副作用に基づき記載した。なお、頻度は国内臨床試験の成績に基づいて記載し、それら以外の情報は頻度不明とした。

副作用頻度一覧表

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）[10-17]で、本剤20mgを投与した患者（痒疹※2 24例を含む）675例中16例（2.4%）に副作用が報告された。主な副作用は、眠気4例（0.6%）、口渇及び頭痛が各2例（0.3%）であった（ビラノア錠20mgの承認時）。

安全性評価対象例数	675例
副作用発現例数	16例
副作用発現率	2.4%

副作用*	n（%）
胃腸障害	**2（0.3）**
上腹部痛	1（0.1）
下痢	1（0.1）
一般・全身障害及び投与部位の状態	**2（0.3）**
口渇	2（0.3）
臨床検査	**3（0.4）**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1（0.1）
血中ビリルビン増加	1（0.1）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1（0.1）

副作用*	n（%）
神経系障害	**6（0.9）**
頭痛	2（0.3）
傾眠#	4（0.6）
腎及び尿路障害	**1（0.1）**
夜間頻尿	1（0.1）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	**1（0.1）**
鼻乾燥	1（0.1）
皮膚及び皮下組織障害	**1（0.1）**
円形脱毛症	1（0.1）

（ビラノア錠20mgの承認時までの集計）

*：MedDRA/J ver 18.0
#：添付文書では「眠気」と記載しています。

※2 本剤の承認された効能又は効果は、「○アレルギー性鼻炎 ○蕁麻疹 ○皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒」である。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は、アレルゲン皮内反応を抑制するため、アレルゲン皮内反応検査を実施する3～5日前より本剤の投与を中止することが望ましい。

（解説）

本剤投与中には抗ヒスタミン作用及び抗アレルギー作用により、アレルゲン皮内反応が抑制されるため、検査結果が誤って陰性となる可能性がある。アレルゲン皮内反応検査を実施する場合は、本剤の投与を一時中断し、検査を実施すること。

10. 過量投与

設定されていない

＜参考＞

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

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

（解説）

過量投与に関する安全性データは十分に得られていない。

しかし、海外で実施した健康成人を対象とした第I相試験で、投与量を単回投与で220mg、7日間の反復投与で200mgまでの安全性を検討した。最も高用量は、本剤の推奨用量20mgの10～11倍に該当し、これらの投与量で発現した有害事象の発現割合は、単回投与ではプラセボ2/12例（17%）に対して、本剤220mgでは2/9例（22%）、反復投与ではプラセボ2/6例（33%）に対して、本剤200mgでは6/9例（67%）であった。これらの投与量で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。一方、健康成人を対象とした心室再分極に及ぼす影響を検討した臨床試験では、本剤の推奨用量の5倍の用量（100mg/日）を4日間投与した。QTc間隔が延長し有意差は認められたが（時間を一致させベースラインで補正した反復測定共分散分析、$p<0.05$）、延長作用の有無を判定する評価基準からQT/QTc間隔の延長作用はないと判断した。

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

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

〈ビラノア錠20mg〉

14.1 薬剤交付時の注意

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

〈ビラノアOD錠20mg〉

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 本剤は舌の上にのせ唾液を浸潤させ、崩壊後唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。

（解説）

14.1〈ビラノア錠20mg〉、14.1.1〈ビラノアOD錠20mg〉

本剤はPTP包装品であるため、通知「PTPの誤飲対策について」（平成8年3月27日付日薬連発第240号及び平成8年4月18日付日薬連発第304号）に基づき、PTP誤飲対策の一環として設定した。

12. その他の注意

（1）臨床使用に基づく情報　設定されていない

（2）非臨床試験に基づく情報　設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

『Ⅵ.薬効薬理に関する項目』の項を参照のこと。

(2) 安全性薬理試験

1) 一般薬理試験

一般薬理試験一覧

試験項目		動物種	投与経路	投与量	試験成績
心血管系	電気刺激による変力作用及び自発拍動の変時作用[82,83]	摘出モルモット心房	*in vitro*	100μmol/L	影響なし
	心再分極に関与するカリウム電流[84]	ヒトクローンカリウムチャネル発現細胞	*in vitro*	0.1～1000μmol/L	カリウム電流を抑制
	hERG電流[85]	hERGチャネル発現HEK293細胞	*in vitro*	0.1～100μmol/L	1μmol/L以上でhERG電流を有意に抑制(p<0.05:Dunnett's test)、IC_{50}値:17.17μmol/L
	hERG電流(急速活性化遅延整流外向きK電流)[86]	hERGチャネル発現HEK293細胞	*in vitro*	0.1～10μmol/L	hERG電流を濃度依存的に低下、IC_{50}値:6.5μmol/L
	心電図[87]	麻酔下モルモット	静脈内投与	60mg/kg	心拍数、QTc、PR及びQRS波に影響なし
	心血管系パラメータ(動脈血圧及び心電図)[88,89]	イヌ	経口投与	10、30、100mg/kg	100mg/kgでは、QTを軽度で短時間延長、心拍数を軽度減少
中枢神経系	一般行動(Irwinの変法)[90]	ラット	経口投与	75、275、1000mg/kg	1000mg/kgでは対照薬と比較して覚醒水準及び探索行動の軽度増強が発現
	探索行動(ホールボード試験)[91]	マウス	経口投与	200、400、800mg/kg	コントロール群と比較して800mg/kgでは有意に増強(p<0.01:Student's t検定)
	協調運動(回転棒試験)[92]	マウス	経口投与	50、100、200、400mg/kg	投与後3時間まで影響なし
	自発運動	マウス[93]	経口投与	100、200、400、800mg/kg	800mg/kg投与では総距離、移動回数及び垂直方向運動に有意な中等度の低下(p<0.05:Student's t検定)
		ラット[94]	経口投与	200、400、800mg/kg	コントロール群と比較して著変なし
	痙　攣	マウス[95]	経口投与	50、100、200mg/kg	ペンチレンテトラゾール誘発痙攣に対する抗痙攣作用なし
		マウス[96]	経口投与	50、100、200mg/kg	最大電撃誘発痙攣及び／又はそれによる死亡を抑制せず

(2) 安全性薬理試験
(続き)

試験項目		動物種	投与経路	投与量	試験成績
中枢神経系	睡　眠[97-99]	マウス	経口投与	50、100、200mg/kg	ジアゼパム、エタノール誘発睡眠に影響なし。200mg/kgではペントバルビタールによる睡眠作用を軽度増強
	体　温[100]	ラット	経口投与	100、200mg/kg	200mg/kgでは投与1時間後に正常体温ラットの直腸温がわずかに低下
呼吸器系	呼吸数、1回換気量及び分時換気量[101]	ラット	経口投与	75、275、1000mg/kg	影響なし
消化器系	胃酸分泌[102]	ラット	十二指腸内投与	10、30、100mg/kg	総胃酸分泌量、pH、胃酸度に対する影響なし
	炭末輸送能[103]	マウス	経口投与	3、30、300mg/kg	影響なし
血液系	赤血球膜安定化作用[104]	ラット赤血球	*in vitro*	100μmol/L	膜安定化作用は認められなかった

2) 薬力学的薬物相互作用[105,106]

マウスを用いたアロキサン誘発高血糖に対するインスリンとの相互作用、ラットを用いた血液凝固パラメータに対するワルファリンとの相互作用を評価した結果、ビラスチンはこれらの薬剤との相互作用は確認されなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種	投与経路	投与量(mg/kg)	LD_{50} (mg/kg)	試験成績
ラット(雌雄)[107]	経口投与	2000	>2000	全身毒性は認められず、死亡例もなかった。
マウス(雌雄)[108,109]	経口投与	5000	>5000	全身毒性は認められず、死亡例もなかった。

(2) 反復投与毒性試験

試験項目	動物種	投与量（mg/kg/日）	最大無毒性量（mg/kg）	試験成績
28日間反復経口投与毒性	ラット（雌雄）[110]	75、150、300、1000	300	死亡例はなかった。1000mg/kg/日の用量で血中コレステロール、リン脂質及び尿量の増加がみられた。
	イヌ（雌雄）[111]	60、300、1500	60	死亡例はなかった。300mg/kg/日以上の用量で頻繁に嘔吐、軟便及び下痢を認めたが、60mg/kg/日では散発的な嘔吐のみで忍容性は良好であった。
13週間反復経口投与毒性	マウス（雌雄）[112]	500、1000、2000（混餌）	2000（雄:1652、雌:1955）	1000mg/kg/日で死亡例がみられたが、ビスラチンとの関連はないと判断された。
	ラット（雌雄）[113]	75、275、1000	75	死亡例はなかった。1000mg/kg/日投与群の雄及び275mg/kg/日投与群の雌雄で平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）が増加した。
	イヌ（雌雄）[114]	40、200、1000	40	死亡例はなかった。200mg/kg/日以上の群では、投与後の嘔吐が高頻度に認められた。
26週間反復経口投与毒性	ラット（雌雄）[115]	75、275、1000	275	死亡例はなかった。1000mg/kg/日投与群で血清総ビリルビン値の上昇及び尿中尿酸結晶がみられた。
52週間反復経口投与毒性	イヌ（雌雄）[116]	20、125、800（強制経口）	125	死亡例はなかった。125及び800mg/kg/日投与群で、投与1週目に高頻度の嘔吐、流涎の増加、自発運動量の軽度な減少、好中球数増加を認めたが、これらの変化は翌週以降に減少した。800mg/kg/日では平均補正QT（QTc）時間が対照群より延長し、個体別の最大延長幅は雄0.07秒、雌0.04秒であったが、回復期間終了時には対照群と比較して明らかな差はなかった。

(3) 遺伝毒性試験[117-120]

細菌を用いた復帰突然変異試験（*in vitro*）、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験（*in vitro*）、マウス小核試験を実施した結果、いずれの試験も陰性を示し、ビラスチンは遺伝毒性が認められなかった。

(4) がん原性試験[121,122]

がん原性試験において、マウス（100、500、2000mg/kg/日）及びラット（200、600、1200mg/kg/日）に104週間反復経口（混餌）投与した結果、がん原性は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験[123-127]

受胎能、早期胚発生及び出生前後の発生に及ぼす影響をラット（75、275、1000mg/kg/日）で、胚・胎児発生に及ぼす影響をラット（75、275、1000mg/kg/日）及びウサギ（400、500、600、700mg/kg/日（用量設定試験）及び30、110、400mg/kg/日）で検討した結果、受胎能、胚・胎児発生及び出生前後の発生にビラスチン投与による影響は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

ビラスチンの11種類の既知不純物の遺伝毒性を復帰突然変異試験で評価した結果、9種の不純物にはいずれも遺伝子突然変異誘発能はないと判断された。不純物K及びJは遺伝子突然変異誘発能が陽性であったが、本不純物は製造過程で消失するため、臨床においては問題にならないと判断された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ビラノア錠20mg・ビラノアOD錠20mg　処方箋医薬品[注)]
注）注意―医師等の処方箋により使用すること
有効成分：ビラスチン　劇薬

2. 有効期間

有効期間
ビラノア錠20mg　：3年
ビラノアOD錠20mg：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド　：なし
くすりのしおり　：あり
その他の患者向け資材：なし
『Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目　11. 適用上の注意』の項を参照のこと。

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：該当なし
同　効　薬：フェキソフェナジン塩酸塩、レボセチリジン塩酸塩、オロパタジン塩酸塩、ロラタジン、デスロラタジン、ベポタスチンベシル酸塩

7. 国際誕生年月日

2010年9月8日（ドイツ）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

	ビラノア錠20mg	ビラノアOD錠20mg
承認年月日	2016年 9月28日	2021年 9月27日
承認番号	22800AMX00690000	30300AMX00458000
薬価基準収載年月日	2016年11月18日	2021年11月25日
販売開始年月日	2016年11月18日	2021年12月10日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年（2016年9月28日～2024年9月27日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
ビラノア錠20mg	4490033F1028	4490033F1028	125166103	622516602
ビラノアOD錠20mg	4490033F2024	4490033F2024	128294802	622829401

14. 保険給付上の注意

該当しない

Ⅺ. 文献

1. 引用文献

1）Yanai K, et al.: Expert Opin Drug Saf.,10, 613(2011)(PMID: 21521134)
2）Brozek JL, et al.: J Allergy Clin Immunol.,126, 466(2010)(PMID: 20816182)
3）Zuberbier T, et al.: Allergy., 69, 868(2014)(PMID: 24785199)
4）鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会編: 鼻アレルギー診療ガイドライン2016年版(改訂第8版), p43-45,2015
5）健康成人男性を対象としたTAC-202の臨床第I相単回及び反復投与試験,社内資料, 研究報告書No.639(2016)<承認時評価資料>(ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.7.6.5)
6）Togawa M, et al.: Clin Drug Investig., 36, 1011(2016)(PMID: 27498100)
7）Tyl B, et al.: J Clin Pharmacol., 52, 893(2012)(PMID: 21642470)
8）スギ花粉曝露室を用いたTAC-202の前期臨床第Ⅱ相試験,社内資料, 研究報告書No.640(2016)<承認時評価資料>(ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.7.6.23)
9）Hashiguchi K, et al.: Allergol Int., 66, 123(2017)(PMID: 27475625)
10）通年性アレルギー性鼻炎患者を対象としたTAC-202の臨床第Ⅲ相試験,社内資料, 研究報告書No.641(2016)<承認時評価資料>(ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.7.6.24)
11）Okubo K, et al.: Allergol Int., 66, 97(2017)(PMID: 27421817)
12）慢性蕁麻疹患者を対象としたTAC-202の臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験,社内資料, 研究報告書No.643(2016)<承認時評価資料>(ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.7.6.33)
13）Hide M, et al.: Allergol Int., 66, 317(2017)(PMID: 27599913)
14）通年性及び季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたTAC-202の臨床第Ⅲ相長期投与試験,社内資料, 研究報告書No.642(2016)<承認時評価資料>(ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.7.6.36)
15）Okubo K, et al.: Auris Nasus Larynx, 44, 294(2017)(PMID: 27561709)
16）慢性蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒患者を対象としたTAC-202の臨床第Ⅲ相長期投与試験,社内資料, 研究報告書No.644(2016)<承認時評価資料>(ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.7.6.37)
17）Yagami A, et al.: J Dermatol., 44, 375(2017)(PMID: 27862227)
18）Farré M, et al.: Br J Clin Pharmacol., 78, 970(2014)(PMID: 24833043)
19）Conen S, et al.: J Psychopharmacol., 25, 1517(2011)(PMID: 20855350)
20）Ramaekers J: Double-blind, randomised, four-way crossover study to assess the effect of two doses of bilastine 20 and 40 mg compared with hydroxyzine 50 mg and placebo on actual driving performance,社内資料, 研究報告書No.648(2016)(ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.7.6.16)
21）García-Gea C, et al.: J Clin Psychopharmacol., 28, 675(2008)(PMID: 19011437)
22）García-Gea C, et al.: Hum Psychopharmacol Clin Exp., 29,120(2014)(PMID: 24395298)
23）Barbanoj M, et al.: A crossover, randomized, double-blind, placebo-controlled, single-centre clinical trial on possible interactions on the central nervous system of bilastine 20mg and lorazepam 3mg after simultaneous administration of single and repeated doses(Day 1 and 8)in healthy subjects, 社内資料, 研究報告書No.694(2016)(ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.7.6.22)
24）Sastre J, et al.: Curr Med Res Opin., 28, 121(2012)(PMID: 22077106)
25）東　慶一 ほか: 新薬と臨牀. 71: 918(2022)
26）Dupuis P: *In vitro* pharmacology: Human H_1 receptor - Study of F-96221-BM1-, 社内資料, 研究報告書No.606(2016)(ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.2.1.2)
27）Labeaga L: Affinity of the compound F-96221-BM for H_1 histamine receptors in the guinea pig cerebellum,社内資料, 研究報告書No.605(2016)(ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.2.1.1)
28）Corcóstegui R: F-96221-BM: H_1 histamine receptor antagonistic activity in the guinea pig ileum. Comparative study with cetirizine,社内資料, 研究報告書No.607(2016)(ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.2.1.3)

1. 引用文献
（続き）

29）Corcóstegui R: F-96221-BM: Effect on the contractions induced by histamine in the isolated guinea pig trachea. Comparative study with cetirizine,社内資料, 研究報告書No.608（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.2.1.4）

30）Labeaga L: Activity of the compound F-96221-BM intravenously administered on the histamine-induced bronchospasm in the anaesthetised guinea pig,社内資料, 研究報告書No.612（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.2.2.3）

31）Labeaga L: Activity of the compound F-96221-BM on the increment in cutaneous capillary permeability induced by histamine in the rat,社内資料, 研究報告書No.610（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.2.2.1）

32）Labeaga L: Activity of the compound F-96221-BM on the increment in cutaneous capillary permeability induced by histamine in the rat. Time-response relationship,社内資料, 研究報告書No.611（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.2.2.2）

33）Corcóstegui R: F-96221-BM: Effect on microvascular extravasation induced by histamine in the guinea pig trachea. Comparison with cetirizine and fexofenadine,社内資料, 研究報告書No.613（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.2.2.4）

34）Corcóstegui R: F-96221-BM: Schultz-Dale reaction in the isolated guinea pig ileum. Comparison with cetirizine and fexofenadine,社内資料, 研究報告書No.609（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.2.1.5）

35）Corcóstegui R: Active cutaneous anaphylaxis Ig-G dependent in the mouse ear,社内資料, 研究報告書No.617（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.2.2.7）

36）Labeaga L: Activity of the compound F-96221-BM on the increment in cutaneous capillary permeability induced by passive cutaneous anaphylactic reaction (IgE-dependent) in rat sensitized with anti-ovalbumin homologous serum,社内資料, 研究報告書No.619（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.2.2.8）

37）Corcóstegui R: Arthus reaction: Effect of F-96221-BM. (Type III hypersensitivity),社内資料, 研究報告書No.615（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.2.2.6）

38）Corcóstegui R: F-96221-BM: Effect on the contact dermatitis induced by oxazolone in the mouse ear. Comparative study with cetirizine and fexofenadine. (Type IV hypersensitivity),社内資料, 研究報告書No.616（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.2.2.6）

39）Wei J-W: Profiling Screen Data Report,社内資料, 研究報告書No.623（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.3.1.1）

40）Corcóstegui R: F-96221-BM: Study of the H_2 antihistamine activity in the guinea pig right atrium stimulated with dimaprit. Comparative study with cetirizine,社内資料, 研究報告書No.624（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.3.1.2）

41）Corcóstegui R: F-96221-BM: Study of "*in vitro*" H_3 histamine receptor affinity. Comparison with cetirizine,社内資料, 研究報告書No.625（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.3.1.2）

42）Neliat G: *In vitro* pharmacology: Human H_4 receptor binding assay. -Study of F-96221-BM1-,社内資料, 研究報告書No.626（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.3.1.2）

43）Boyer JL: Pharmacological activity of bilastine at cholinergic muscarinic receptors,社内資料, 研究報告書No.627（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.3.1.3）

44）Corcóstegui R: F-96221-BM: Effect on the contractions induced by serotonin in the caudal artery of the rat. Comparative study with cetirizine and ketanserine,社内資料, 研究報告書No.628（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.3.1.4）

Ⅺ. 文献

1. 引用文献（続き）

45）Corcóstegui R: F-96221-BM: Effect on the contractions induced by noradrenaline in the rabbit thoracic aorta. Comparative study with cetirizine, 社内資料, 研究報告書No.629（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.3.1.4）

46）Corcóstegui R: F-96221-BM: Inhibition of the contractions induced by acetylcholine in the isolated guinea pig ileum. M_3 anticholinergic activity,社内資料, 研究報告書No.630（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.3.1.4）

47）Corcóstegui R: F-96221-BM: Inhibition of the contractions induced by calcium in the guinea pig ileum. Comparison with cetirizine,社内資料, 研究報告書No.631（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.3.1.4）

48）Corcóstegui R: F-96221-BM: Inhibition of the contractions induced by bradykinin in the isolated guinea pig ileum,社内資料, 研究報告書No.632（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.3.1.4）

49）Corcóstegui R: F-96221-BM: Antagonism of β_2 receptors in the isolated guinea pig trachea. Comparative study with cetirizine, fexofenadine and propranolol, 社内資料, 研究報告書No.633（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.3.1.4）

50）Corcóstegui R: F-96221-BM: Effect on the contractions induced by leukotriene D_4 in the isolated guinea pig trachea. Comparative study with cetirizine, fexofenadine and the compound LY171883,社内資料, 研究報告書No.634（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.3.1.4）

51）小室昌仁:「TAC-202の食事の影響に関する臨床薬理試験」における薬物動態解析, 社内資料, 研究報告書No.594（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.7.1.2、2.7.6.1）

52）山谷英利:「健康成人男性を対象としたTAC-202の臨床第I相単回及び反復投与試験」における薬物動態の検討,社内資料, 研究報告書No.593（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.7.2.2、2.7.6.5）

53）齋藤晶洋:「健康成人を対象としたTAC-202錠とTAC-202OD錠の生物学的同等性試験」,社内資料, 研究報告書No.RR21CD001（2021）（ビラノアOD錠 承認年月日: 2021年9月27日、CTD: 2.7.1、2.7.6）

54）McLaverty D: A pharmacokinetic and safety study evaluating the potential interaction of erythromycin and bilastine under steady-state conditions in healthy volunteers,社内資料, 研究報告書No.602（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.7.2.2、2.7.6.12）

55）McLaverty D: A pharmacokinetic and safety study evaluating the potential interaction of ketoconazole and bilastine under steady-state conditions in healthy volunteers,社内資料, 研究報告書No.601（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.7.2.2、2.7.6.13）

56）McLaverty D: A phase 1, open-label, randomised, two-way crossover study to evaluate the effect of diltiazem on the single-dose pharmacokinetics of bilastine in healthy adult subjects,社内資料, 研究報告書No.600（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.7.2.2、2.7.6.14）

57）McLaverty D: A phase 1, open-label, randomised, two-way crossover study to evaluate the effect of grapefruit juice on the single-dose pharmacokinetics of bilastine in healthy adult subjects,社内資料, 研究報告書No.603（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.7.2.2、2.7.6.15）

58）Johanning K: *In Vitro* Assessment of Human Liver Cytochrome P450 Inhibition Potential of Bilastine,社内資料, 研究報告書No.586（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.7.2.2.1.2.5）

59）Gedey S: *In vitro* Interaction Studies of One Selected Test Article with MRP2（ABCC2）and BSEP（ABCB11/sPgp）ABC（efflux）Transporters, and with OATP2B1（OATP-B）and OTC1 Uptake Transporters,社内資料, 研究報告書No.588（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.7.2.2.1.3.1）

1. 引用文献
（続き）

60）Bednarczyk D: Assessment of Bilastine as an inhibitor of human NTCP, BCRP, OAT1, OAT2, OCT2, OATP1B1, and OATP1B3 mediated transport,社内資料, 研究報告書No.589（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016 年9月28日、CTD: 2.7.2.2.1.3.2）

61）Johanning K: *In Vitro* Assessment of Cytochrome P450 Induction Potential of Bilastine in Primary Human Hepatocytes,社内資料, 研究報告書No.587（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.7.2.2.5.3.2.2）

62）Rodriguez M, et al.: Report on PK and PK/PD modeling for bilastine in the Japanese population with two PD endpoints including covariate analysis,社内資料, 研究報告書No.604（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.7.2.2.4.2）

63）Diaz de Rada BS: Study on the Oral Bioavailability of Bilastine,社内資料, 研究報告書No.596（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.7.1.2.8）

64）Allan L: The disposition of [^{14}C]-bilastine in the rat following oral administration,社内資料, 研究報告書No.583（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.4.6.3）

65）Patterson AB: The Tissue Distribution of Total Radioactivity in the Rat Following Oral Administration of [^{14}C]-Bilastine （Quantitative Whole Body Autoradiography）,社内資料, 研究報告書No.579（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.4.4.1.2）

66）山宮育郎: 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,社内資料, 研究報告書No.578（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.4.4.1.2）

67）Hayashi Y: Placental and embryo fetal transfer study of ^{14}C-bilastine in pregnant rats,社内資料, 研究報告書No.581（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.4.4.1.3）

68）Hayashi Y: The milk excretion of radioactivity of ^{14}C-bilastine,社内資料, 研究報告書No.582（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.4.6.5）

69）Gonzalo A: Bilastine. Plasma protein binding,社内資料, 研究報告書No.580（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.4.4、2.6.4.4.2）

70）Mumford R: Investigation of the nature and identity of radiolabelled metabolites present in samples of urine, faeces and plasma following an oral dose of [^{14}C]-bilastine to human volunteers,社内資料, 研究報告書No.597（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.7.2.2、2.7.2.2.3.4）

71）Alejandro A: Study of the metabolism of item F-96221-BM1 in microsomes of human origin,社内資料, 研究報告書No.584（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.7.2.2.1.2.1）

72）Alejandro AM: Study of the metabolism of item F-96221-BM1 in hepatocytes of human origin. Phase Ⅱ,社内資料, 研究報告書No.585（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.7.2.2.1.2.2）

73）Mair SJ: A phase I study to investigate the absorption, metabolism and excretion of [^{14}C]-bilastine following oral administration to healthy volunteers, 社内資料, 研究報告書No.595（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.7.2.2、2.7.6.7）

74）Bednarczyk D: Assessment of bilastine as a substrate of human BCRP, OAT1, OAT3, or OCT2,社内資料, 研究報告書No.590（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.7.2.2.1.3.3）

75）Tömösközi Z: *In vitro* Interaction Studies of Bilastine with human OATP1B1, OATP1B3, OATP1A2, OATP2B1 and OCT1 Uptake Transporters,社内資料, 研究報告書No.591（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.7.2.2.1.3.4）

76）Mogyorósi K: *In vitro* interaction studies of bilastine with human MDR1 ABC efflux transporter and with human OATP1A2 uptake transporter,社内資料, 研究報告書No.592（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.7.2.2、2.7.2.2.1.3.1）

1. 引用文献
（続き）

77）McLaverty D: An open-label study to assess the effects of age and gender on the pharmacokinetic profile and pharmacodynamics of bilastine in healthy volunteers,社内資料, 研究報告書No.598（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.7.2.2、2.7.6.10）
78）Lasseter KC: Evaluation of the single-dose pharmacokinetics of bilastine in subjects with various degrees of renal insufficiency,社内資料, 研究報告書No.599（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.7.2.2、2.7.6.11）
79）鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会編: 鼻アレルギー診療ガイドライン2013年版（改訂第7版）, p62,2013
80）鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会編: 鼻アレルギー診療ガイドライン2020年版（改訂第9版）, p70-72,2020
81）Coattrenec Y, et al.: J Allergy Clin Immunol Pract., 6, 256（2018）（PMID: 28939141）
82）Corcóstegui R: F-96221-BM: Effect on inotropism in the electrically stimulated left atrium of the guinea pig,社内資料, 研究報告書No.649（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.4.1.1.1）
83）Corcóstegui R: F-96221-BM: Effect on chronotropism of spontaneous beating of the right guinea pig atrium,社内資料, 研究報告書No.650（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.4.1.1.2）
84）Delpón E: Direct effects of F-96221-BM on human cloned potassium channels involved in cardiac repolarization,社内資料, 研究報告書No.651（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.4.1.1.3）
85）Hebeisen S: Bilastine: Effect on hERG tail currents recorded from stably transfected HEK293 cells,社内資料, 研究報告書No.652（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.4.1.1.4）
86）Crumb Jr. WJ: F-96221-BM1, cetirizine, fexofenadine and desloratadine: *In vitro* effect on HERG current（Ikr）expressed in human embryonic kidney（HEK）cells,社内資料, 研究報告書No.653（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.4.1.1.5）
87）Labeaga L: Activity of the compound F-96221-BM intravenously administered on the electrocardiogram of anaesthetised guinea pig,社内資料, 研究報告書No.654（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.4.1.2.1）
88）Versigny A: Cardiovascular effects of the antihistamine compound F-96221-BM, after oral administration in conscious dogs using telemetry,社内資料, 研究報告書No.655（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.4.1.2.2）
89）Wijnands MVW: Cardiovascular safety pharmacology study with F-96221-BM1 in telemetrised Beagle dogs,社内資料, 研究報告書No.656（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.4.1.2.3）
90）Hunter D: Evaluation of the effect of F-96221-BM1 on the modified Irwin Screen Test in the rat,社内資料, 研究報告書No.657（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.4.2.1）
91）Ucelay M: F-96221-BM: Pharmacological safety. Effect on the exploratory activity（Hole Board Test）in the mouse,社内資料, 研究報告書No.658（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.4.2.2）
92）Ucelay M: F-96221-BM: Effect on motor co-ordination（Rota-Rod Assay）in the mouse,社内資料, 研究報告書No.659（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.4.2.3）
93）Ucelay M: F-96221-BM: Pharmacological safety. Effect on the spontaneous motor activity in the mouse,社内資料, 研究報告書No.660（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.4.2.4.1）
94）Ucelay M: F-96221-BM: Pharmacological safety. Effect on the spontaneous motor activity in the rat,社内資料, 研究報告書No.661（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.4.2.4.2）

1. 引用文献
（続き）

95）Ucelay M: F-96221-BM. Effect against the convulsions induced by pentamethylentetrazole in the mouse,社内資料, 研究報告書No.662（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.4.2.5.1）

96）Ucelay M: F-96221-BM: Effect against the convulsions induced by maximal electric shock in the mouse,社内資料, 研究報告書No.663（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.4.2.5.2）

97）Ucelay M: F-96221-BM: Effect on narcosis induced by diazepam in the mouse, 社内資料, 研究報告書No.664（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.4.2.6.1）

98）Ucelay M: F-96221-BM: Effect on narcosis induced by ethanol in the mouse,社内資料, 研究報告書No.665（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.4.2.6.2）

99）Ucelay M: F-96221-BM: Effect on narcosis induced by pentobarbital in the mouse,社内資料, 研究報告書No.666（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.4.2.6.3）

100）Ucelay M: F-96221-BM: Pharmacological safety: Effect on the rectal temperature of the normothermic rat,社内資料, 研究報告書No.667（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.4.2.7）

101）Oshodi T: Respiratory parameters monitoring following a single dose administration of F-96221-BM1 in rats,社内資料, 研究報告書No.668（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.4.3.1）

102）Corcóstegui R: F-96221-BM: Effect on gastric secretion in the rat. Comparative study with Cetirizine, Fexofenadine and Famotidine,社内資料, 研究報告書No.669（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.4.4.1）

103）Labeaga L: Activity of the compound F-96221-BM on the intestinal motility. Propulsion of activated carbon in the mouse,社内資料, 研究報告書No.670（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.4.4.2）

104）Labeaga L: Membrane stabilising activity of the compound F-96221-BM. Rat erythrocytes submitted to hypotonic haemolysis,社内資料, 研究報告書No.671（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.4.5.1）

105）Corcóstegui R: F-96221-BM: Effect on the alloxan-induced hyperglycemia in the mouse. Interaction study with insulin,社内資料, 研究報告書No.695（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.5.1.1）

106）Corcóstegui R: F-96221-BM: Effect on rat blood coagulation parameters. Interaction study with warfarin,社内資料, 研究報告書No.696（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.2.5.1.2）

107）Martinez JKA: Acute oral toxicity of F-96221-BM in rats,社内資料, 研究報告書No.672（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.6.2.2.1）

108）De Llano Iribarnegaray S: Acute oral toxicity of F-96221-BM in mice,社内資料, 研究報告書No.673（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.6.2.1.1）

109）Martinez JKA: Acute oral toxicity of F-96221-BM（Batch 3600J25）in mice,社内資料, 研究報告書No.674（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.6.2.1.2）

110）Martinez JKA: 28-day subacute oral toxicity of F-96221-BM in rats,社内資料, 研究報告書No.675（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.6.3.2.2）

111）Casadesús A: Toxicity in Beagle dogs with repeated oral administration for 28 days,社内資料, 研究報告書No.676（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.6.3.2.2）

112）Sommer EW: F-96221-BM1: 13-week repeated dose oral toxicity（feeding）study in the CD-1 mouse,社内資料, 研究報告書No.677（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.6.3.1.2）

113）Tortajada A: 13-week oral toxicity study in rats with a 6-week recovery period,社内資料, 研究報告書No.678（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.6.3.2.4）

XI. 文献

1. 引用文献（続き）

114）Casadesús A: 13-week toxicity study in Beagle dogs with repeated oral administration and a 4-week recovery period,社内資料, 研究報告書No.679（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.6.3.3.3）

115）Casadesús A: 26-week oral toxicity study in rats with a 6-week recovery period,社内資料, 研究報告書No.680（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.6.3.2.5）

116）Casadesús A: Toxicity in Beagle dogs with repeated administration for 52 weeks and an 8-week recovery period: oral administration,社内資料, 研究報告書No.681（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.6.3.3.4）

117）Carasa I: Bacterial reverse mutation test in *Salmonella typhimurium*: Ames test,社内資料, 研究報告書No.682（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.6.4.1.1）

118）Alejandro AM: Study of reverse mutation in *S. typhimurium*（Ames test）for Bilastine,社内資料, 研究報告書No.683（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.6.4.1.2）

119）Mollá R: *In vitro* chromosome aberration assay in human lymphocytes,社内資料, 研究報告書No.684（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.6.4.1.3）

120）Mollá R: Micronucleus test,社内資料, 研究報告書No.685（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.6.4.2.1）

121）Sommer EW: F-96221-BM1: 104-week oncogenicity（feeding）study in the CD-1 mouse,社内資料, 研究報告書No.686（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.6.4.1.1）

122）Sommer EW: F-96221-BM1: 104-week oncogenicity（feeding）study in the Wistar rat,社内資料, 研究報告書No.687（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.6.4.1.2）

123）Canut L: Study of fertility and early embryonic development in rats by oral administration,社内資料, 研究報告書No.688（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.6.6.1.1）

124）Canut L: Study for effects on pre- and postnatal development, including maternal function in rats by oral administration,社内資料, 研究報告書No.689（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.6.6.3.1）

125）Canut L: Teratogeny study in rats,社内資料, 研究報告書No.690（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.6.6.2.1）

126）Canut L: Preliminary study of effects on embryofetal toxicity in rabbits: Dose range finding,社内資料, 研究報告書No.691（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.6.6.2.2）

127）Canut L: Study for effects on embryofetal toxicity in rabbits by oral administration,社内資料, 研究報告書No.692（2016）（ビラノア錠 承認年月日: 2016年9月28日、CTD: 2.6.6.6.2.3）

2. その他の参考文献

該当しない

Ⅻ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における 4. 効能又は効果、6. 用法及び用量は以下の通りであり、外国の承認状況と異なる。

【4. 効能又は効果】

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

【6. 用法及び用量】

通常、成人にはビラスチンとして1回20mgを1日1回空腹時に経口投与する。

本剤は、アレルギー性鼻炎（季節性及び通年性）及び蕁麻疹の対症療法の効能で2010年9月8日にドイツで初めて承認を取得し、その後、欧州連合/欧州経済領域（フランス、英国など28ヵ国）で承認を取得し、2023年3月現在で、シンガポール、ブラジル、メキシコを含む122の国･地域で承認を取得している。

欧州連合/欧州経済領域における使用状況を下表に示す。

欧州連合/欧州経済領域における使用状況（2023年3月現在）

国　名	承認年月日	剤形･含量	効能又は効果	用法及び用量（概略）
欧州連合/欧州経済領域	2010年9月8日以降	1錠中ビラスチン20mg	成人及び12歳以上：アレルギー性鼻炎（季節性及び通年性）及び蕁麻疹の対症療法	1錠（20mg）を1日1回服用する

Bilastine 10mg orodispersible tablet（口腔内崩壊錠）は2023年3月現在で、68ヵ国で承認されている。

欧州連合/欧州経済領域における使用状況（2023年3月現在）

国　名	承認年月日	剤形･含量	効能又は効果	用法及び用量（概略）
欧州連合/欧州経済領域	2017年6月12日以降	1錠中ビラスチン10mg	小児（体重20kg以上の6歳～11歳）：アレルギー性鼻炎（季節性及び通年性）及び蕁麻疹の対症療法	1錠（10mg）を1日1回服用する

Bilastine 20mg orodispersible tablet（口腔内崩壊錠）は2023年3月現在で、8ヵ国で承認されている。

欧州/欧州経済領域における使用状況（2023年3月現在）

国　名	承認年月日	剤形･含量	効能又は効果	用法及び用量（概略）
欧州連合／欧州経済領域	2023年1月26日以降	1錠中ビラスチン20mg	成人及び12歳以上：アレルギー性鼻炎（季節性及び通年性）及び蕁麻疹の対症療法	1錠（20mg）を1日1回服用する

Bilastine 2.5mg/mL oral solution（シロップ剤）は2023年3月現在で、78ヵ国で承認されている。

欧州連合/欧州経済領域における使用状況（2023年3月現在）

国　名	承認年月日	剤形･含量	効能又は効果	用法及び用量（概略）
欧州連合/欧州経済領域	2017年6月12日以降	1mL中ビラスチン2.5mg	小児（体重20kg以上の6歳～11歳）：アレルギー性鼻炎（季節性及び通年性）及び蕁麻疹の対症療法	10mg（4mL）を1日1回服用する

Ⅻ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況（続き）

Bilastine 6mg/mL eye drops solution（点眼剤）は2023年3月現在で、21ヵ国で承認されている。

欧州/欧州経済領域における使用状況（2023年3月現在）

国　名	承認年月日	剤形・含量	効能又は効果	用法及び用量（概略）
欧州連合／欧州経済領域	2022年6月29日以降	1mL中ビラスチン6mg	成人：アレルギー性結膜炎（季節性及び通年性）	1回1滴、1日1回点眼する

2. 海外における臨床支援情報

（1）妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

	分類
オーストラリアの分類 （An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）	B3（2022年12月）

参考：分類の概要

オーストラリアの分類:

（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

B3: Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

本邦における妊婦、授乳婦に関する「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の記載は以下のとおりである。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

9.6 授乳婦

授乳中の女性には治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。

2. 海外における臨床支援情報（続き）

（2）小児等に関する記載

本邦における小児に関する「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の記載は以下の通りであり、欧州連合/欧州経済領域の添付文書とは異なる。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出　典	記載内容
欧州連合/欧州経済領域の添付文書	Posology Adults and adolescents（12 years of age and over） 20 mg bilastine（1 tablet）once daily for the relief of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis（SAR and PAR）and urticaria. The tablet should be taken one hour before or two hours after intake of food or fruit juice（see section 4.5）. Pediatric population - Children 6 to 11 years of age with a body weight of at least 20 kg Bilastine 10 mg orodispersible tablets and bilastine 2.5 mg/mL oral solution are appropriate for administration to this population. - Children under 6 years of age and under 20 kg Currently available data are described in section 4.4, 4.8, 5.1 and 5.2 but no recommendation on a posology can be made. Therefore bilastine should not be used in this age group. The safety and efficacy of bilastine in renally and hepatically impaired children have not been established.

（2023年3月現在）

Ⅻ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意
本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。
試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。
医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

1)ビラノア錠20mg

Ⅰ. 粉砕操作

方法:ビラノア錠20錠を、粉砕器(メノウ乳鉢、テフロン製乳鉢、ボールミル粉砕器、Tablet Blender)を用いて粉砕した粉砕品(粉末状)の含量、薬包紙に包み磁製乳棒にて粗く砕いた粉砕品(粗粒状)、薬さじを用いて分割した粉砕品(2分割、4分割)の含量を測定した。
また、粉砕品(粉末状、粗粒状、4分割)の1回服用量をPE(ポリエチレン)製及びPET(ポリエチレンテレフタレート)製の各包材へ分包し、付着性を評価した。

結果:

ビラノア錠　粉砕品(粉末状)の含量(n=3)

粉砕方法	未粉砕	メノウ乳鉢	テフロン製乳鉢	ボールミル粉砕器	Tablet Blender
含量比(%)	100.0	96.1	85.9	94.9	85.0

ビラノア錠　粉砕品(粗粒状)及び分割品の含量(n=3)

粉砕方法	未粉砕	薬包紙	2分割	4分割
含量比(%)	100.0	97.7	98.4	98.9

ビラノア錠　分包品の包材中の残存率(n=3)

資料の形状	粉砕品(粉末状)		粉砕品(粗粒状)		4分割	
包材の材質	PE	PET	PE	PET	PE	PET
残存率(%)	2.9	2.0	1.0	0.7	0.0	0.1

杉山公二 ほか:社内資料, 研究報告書No.701(2016)

Ⅱ. 粉砕品(粗粒状)の安定性

方法:ビラノア錠20mgを粗く砕き(粗粒状)、ポリエチレンラミネート加工したグラシン紙に包装し、安定性試験を下記4条件にて実施した。

結果:錠剤粉砕後の安定性

保存条件		保存期間	結果
温度	40℃	3ヵ月	規格内
湿度	25℃/75%RH	3ヵ月	規格内
光	1800lx(曝光)	120万lx･hr(1ヵ月)	規格内
	1800lx(遮光)	120万lx･hr(1ヵ月)	規格内

試験項目:性状、純度試験 類縁物質、定量法、水分

杉山公二 ほか:社内資料, 研究報告書No.702(2016)

2)ビラノアOD錠20mg

Ⅰ. 粉砕操作

方法:ビラノアOD錠20錠を、粉砕器(磁製乳鉢、メノウ乳鉢、ボールミル粉砕器、Tablet Blender)を用いて、粉砕した粉末品の含量を測定した。
また、粉砕品(粉末品、粗粒品、4分割品)について、1回服用量をポリエチレンラミネート加工したグラシン紙及びPE(ポリエチレン)製の各包材へ分包し、付着性を評価した。

結果:

ビラノアOD錠　粉砕品(粉末状)の含量(n=3)

粉砕方法	未粉砕	磁製乳鉢	メノウ乳鉢	ボールミル粉砕器	Tablet Blender
含量比(%)	100.0	99.5	99.5	99.6	99.4

(1) 粉砕(続き)

ビラノアOD錠　分包品の包材中の残存率(n=3)						
資料の形状	粉末品		粗粒品		4分割	
包材の材質	グラシン紙	PE	グラシン紙	PE	グラシン紙	PE
残存率(%)	2.7	1.3	0.4	0.5	0.1	0.3

石崎千絵:社内資料, 研究報告書No.RR21DP002(2021)

Ⅱ. 粉砕品の安定性

方法:ビラノアOD錠の粉砕品をポリエチレンラミネート加工したグラシン紙に包装し、安定性試験を下記4条件にて実施した。

結果:OD錠粉砕後の安定性

保存条件		保存期間	結果
温度	40℃	3ヵ月	規格内
湿度	25℃/75%RH	3ヵ月	規格内
光	1800lx(曝光)	120万lx･hr(1ヵ月)	規格内
	1800lx(遮光)	120万lx･hr(1ヵ月)	規格内

試験項目:性状、純度試験 類縁物質、定量法、水分

林　龍二:社内資料,研究報告書No.RR21DP001(2021)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

1)ビラノア錠20mg

Ⅰ. 崩壊性及び懸濁性

方法:ビラノア錠20mg1錠に、約55℃の水(温水)または約22℃の水(常温水)20mLを加え、室温で5分静置後軽く振とうし、崩壊･懸濁性を観察した。

結果:いずれも速やかに崩壊、懸濁分散した。

Ⅱ. 経管投与チューブの通過性

方法:Ⅰと同様に調製した懸濁液の経管投与チューブへの通過性を検討した。

結果:8Frの経管投与チューブでは注入器とチューブの接合部が不溶物で閉塞し、懸濁液はチューブを通過しなかった。10Frの経管投与チューブでは通過性に問題はなかった。

	測定項目	5分後	通過性
ビラノア錠20mg	経管チューブ(8Fr)	速やかに崩壊、懸濁分散した	通過しなかった
	経管チューブ(10Fr)	速やかに崩壊、懸濁分散した	容易に通過した

Ⅲ. 薬剤回収率

方法:Ⅱで懸濁液を押し出した後の注入器内及びチューブ内を3回洗浄し、回収した懸濁液及び洗浄液中のビラスチン含量を測定して薬剤回収率を算出した。

結果:薬剤回収率が95%未満であったことから、注入器内を観察したところ、不溶物の残存が認められたため、ガスケット部の潤滑油(シリコンオイル)を除去後、同様の操作を実施したところ、懸濁液の回収率は95%以上となった。

	潤滑油除去前		潤滑油除去後
	常温水(約22℃)	温水(約55℃)	温水(約55℃)
薬物回収率(%)	94.6	88.0	97.5

Ⅳ. 安定性評価

方法:Ⅰと同様に調製した懸濁液の6時間室温静置後のビラスチン含量を測定した。

結果:懸濁液は室温静置後6時間まで含量低下を生じなかった。

hr	含量値(%)			
	常温水(約22℃)		温水(約55℃)	
	Mean	SD	Mean	SD
6	98.5	1.6	99.1	2.5

奥平毅之 ほか:社内資料, 研究報告書No.700(2016)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性（続き）

2)ビラノアOD錠

Ⅰ. 崩壊性及び懸濁性

方法：ビラノアOD錠20mg1錠に、約55℃の水（温水）または約22℃の水（常温水）20mLを加え、室温で5分静置後軽く振とうし、崩壊・懸濁性を観察した。

結果：いずれも速やかに崩壊、懸濁分散した。

Ⅱ. 経管投与チューブの通過性

方法：Iと同様に調製した懸濁液の経管投与チューブへの通過性を検討した。

結果：経管投与チューブの通過性に問題はなかった。

	測定項目	5分後	通過性
ビラノアOD錠20mg	経管チューブ（8Fr）	速やかに崩壊、懸濁分散した	容易に通過した

Ⅲ. 薬剤回収率

方法：Ⅱで懸濁液を押し出した後の注入器内及びチューブ内を3回洗浄し,回収した懸濁液及び洗浄液中のビラスチン含量を測定して薬剤回収率を算出した。

結果：薬剤回収率が95%未満であったことから、注入器内を観察したところ、不溶物の残存が認められたため、ガスケット部の潤滑油（シリコンオイル）を除去後、同様の操作を実施したところ、懸濁液の回収率はほぼ100%となった。

	潤滑油除去前		潤滑油除去後	
	常温水（約22℃）	温水（約55℃）	常温水（約22℃）	温水（約55℃）
薬物回収率（%）	85.6	83.0	101.2	100.5

Ⅳ. 安定性評価

方法：Iと同様に調製した懸濁液の6時間室温静置後のビラスチン含量を測定した。

結果：懸濁液は室温静置後6時間まで含量低下を生じなかった。

hr	含量値（%）			
	常温水（約22℃）		温水（約55℃）	
	Mean	SD	Mean	SD
6	98.7	0.5	96.4	1.4

永久青空：社内資料，研究報告書No.RR21DP004（2021）

2. その他の関連資料

該当しない

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

製造販売元
大鵬薬品工業株式会社
東京都千代田区神田錦町1-27

提携先 FAES FARMA スペイン

IFBL019211