2026年10月改訂（第3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更新版）に準拠して作成

アレルギー性疾患治療剤

ビラスチン錠

ビラスチン錠20mg「EP」

BILASTINE TABLETS「EP」

ビラスチン口腔内崩壊錠

ビラスチンOD錠20mg「EP」

BILASTINE OD TABLETS「EP」

剤形	ビラスチン錠20mg「EP」　：素錠 ビラスチンOD錠20mg「EP」：口腔内崩壊錠
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	ビラスチン錠20mg「EP」　：1錠中ビラスチン20mg ビラスチンOD錠20mg「EP」：1錠中ビラスチン20mg
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	製造販売承認年月日：2026年2月16日 薬価基準収載年月日：2026年6月12日 販売開始年月日：2026年6月12日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元: 第一三共エスファ株式会社 販売提携：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共エスファ株式会社　お客様相談室 TEL：0120-100-601 医療関係者向けホームページ：https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php

本IFは2026年10月改訂（第2版）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－

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。

（2020 年 4 月改訂）

目　　次

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

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

III. 有効成分に関する項目 4
1. 物理化学的性質 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 5
3. 有効成分の確認試験法、定量法 5

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

V. 治療に関する項目 9
1. 効能又は効果 9
2. 効能又は効果に関連する注意 9
3. 用法及び用量 9
4. 用法及び用量に関連する注意 9
5. 臨床成績 9

VI. 薬効薬理に関する項目 30
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 30
2. 薬理作用 30

VII. 薬物動態に関する項目 40
1. 血中濃度の推移 40
2. 薬物速度論的パラメータ 45
3. 母集団（ポピュレーション）解析 45
4. 吸　収 45
5. 分　布 46
6. 代　謝 47
7. 排　泄 48
8. トランスポーターに関する情報 48
9. 透析等による除去率 48
10. 特定の背景を有する患者 48
11. その他 49

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 50
1. 警告内容とその理由 50
2. 禁忌内容とその理由 50
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 50
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 50
5. 重要な基本的注意とその理由 50
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 50
7. 相互作用 52
8. 副作用 53
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 54
10. 過量投与 55
11. 適用上の注意 55
12. その他の注意 56

IX. 非臨床試験に関する項目 57
1. 薬理試験 57
2. 毒性試験 58

X. 管理的事項に関する項目 60
1. 規制区分 60
2. 有効期間 60
3. 包装状態での貯法 60
4. 取扱い上の注意 60
5. 患者向け資材 60
6. 同一成分・同効薬 60
7. 国際誕生年月日 60
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 60
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 60
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 60
11. 再審査期間 61
12. 投薬期間制限に関する情報 61
13. 各種コード 61
14. 保険給付上の注意 61

XI. 文　　献 62
1. 引用文献 62
2. その他の参考文献 67

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

XIII. 備　　考 69
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 69
2. その他の関連資料 72

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ビラスチン製剤は、ヒスタミン H_1 受容体拮抗作用を有するアレルギー性疾患治療剤である。本邦では、2016年11月に錠剤が、2021年12月に口腔内崩壊錠（OD錠）が上市されている。

ビラスチン錠20mg「EP」、ビラスチンOD錠20mg「EP」は、大鵬薬品工業株式会社が製造販売しているビラノア®錠20mg、ビラノア®OD錠20mgと原薬、添加剤及び製法等がそれぞれ同一のオーソライズド・ジェネリックである。

第一三共エスファ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発1121第2号（平成26年11月21日）に基づき承認申請を行い、2026年2月に承認を取得、2026年6月より販売を開始した。

2. 製品の治療学的特性

(1) 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。

（「Ⅳ.2.(1)作用部位・作用機序」の項を参照）

(2) 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシーが設定されている。

（「Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項を参照）

3. 製品の製剤学的特性

(1) 原薬、添加剤及び製法等は、ビラノア®錠20mg、ビラノア®OD錠20mgと同一である。

（「Ⅰ.1.開発の経緯」の項を参照）

(2) PTPシートの工夫

- 先発品のイメージを踏襲したデザインとし、両面の各段中央部にbマークを表示し、表面に薬効名（アレルギー用薬）を表示している。
- PTPシートの印刷色は先発製品の配色を踏襲している。
- 薬剤取り違え防止の負担を軽減する目的で､PTPシートの裏面に2錠毎のGS1データバーを表示している。
- ピッチコントロール（定位置印刷）を行うことにより、「製品名」「有効成分の含量」「EP」の表示を識別し易くしている。

(3) 個装箱の工夫

- 切り離し可能な製品情報カード（製品名、含量、薬効表示、GS1データバー、製造番号、使用期限）を薬剤棚等、残シート管理に活用することができる。
- 錠剤イメージを掲載し、開封前に錠剤の外観を確認することができる。

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
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

該当しない

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和　名

ビラスチン錠 20mg「EP」

ビラスチン OD 錠 20mg「EP」

(2)洋　名

BILASTINE TABLETS「EP」

BILASTINE OD TABLETS「EP」

(3)名称の由来

通知「平成 17 年 9 月 22 日　薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

2. 一般名

(1)和　名（命名法）

ビラスチン（JAN）

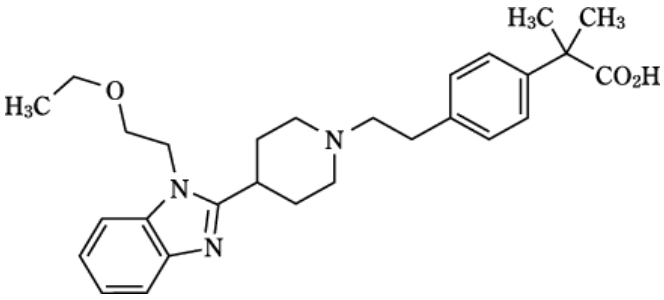
(2)洋　名（命名法）

Bilastine（JAN、INN）

(3)ステム

抗ヒスタミン薬：-astine

3. 構造式又は示性式



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

該当資料なし

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

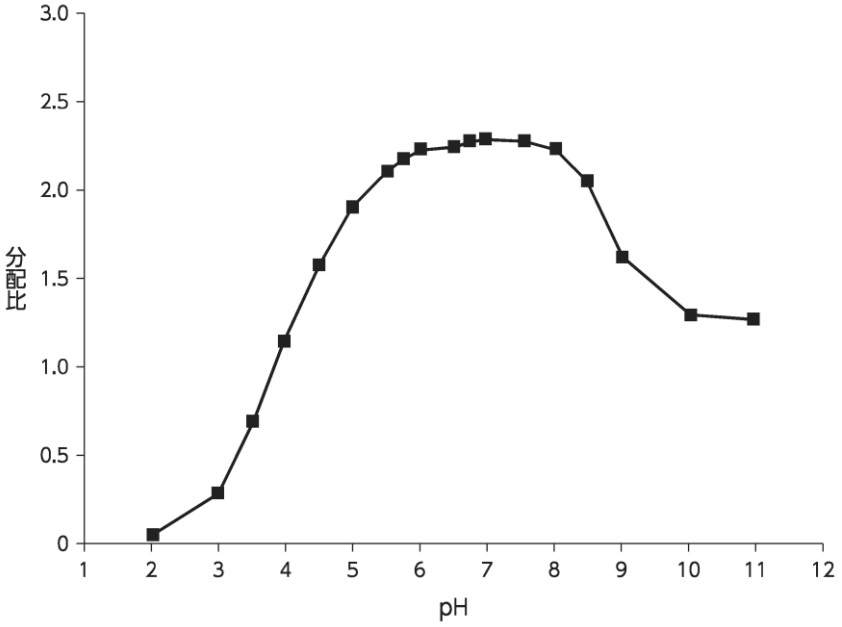
(5)酸塩基解離定数

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

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	12000 lx	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

ビラスチン錠 20mg「EP」　　：素錠

ビラスチン OD 錠 20mg「EP」：口腔内崩壊錠

(2)製剤の外観及び性状

販売名	剤形	色	外形		
			直径（mm）	厚さ（mm）	質量（mg）
ビラスチン錠 20mg「EP」	素錠	白色			
			7.0	2.6	125
ビラスチン OD 錠 20mg「EP」	口腔内崩壊錠	白色			
			8.0	2.9	180

(3)識別コード

ビラスチン錠 20mg「EP」　　：BIL EP

ビラスチン OD 錠 20mg「EP」：BD EP

(4)製剤の物性

ビラスチン錠 20mg「EP」　　：該当資料なし

ビラスチン OD 錠 20mg「EP」：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	有効成分	添加剤
ビラスチン錠 20mg「EP」	1 錠中 ビラスチン 20mg	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
ビラスチン OD 錠 20mg「EP」	1 錠中 ビラスチン 20mg	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

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 [1)]

安定性試験のまとめ（ビラスチン錠 20mg「EP」）

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（ビラスチン OD 錠 20mg「EP」）

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

ビラスチン錠 20mg「EP」

［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。

ビラスチン OD 錠 20mg「EP」

［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

ビラスチン錠 20mg「EP」　：（PTP）　100 錠（10 錠×10）、420 錠（14 錠×30）、500 錠（10 錠×50）

ビラスチン OD 錠 20mg「EP」：（PTP）　100 錠（10 錠×10）、420 錠（14 錠×30）、500 錠（10 錠×50）

(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

先発品の国内臨床試験（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

	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
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：○

注） ビラスチン OD 錠 20mg とビラスチン錠 20mg の生物学的同等性試験

※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

	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 [2,3]　［普通錠］

健康成人男性（36 例）にビラスチン錠 10mg※1、20mg、50mg※1 及びプラセボを絶食下単回経口投与した。副作用はビラスチン錠 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、ビラスチン錠 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 [2,3] ［普通錠］

健康成人男性（24 例）にビラスチン錠 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。

2) 薬力学的試験

①単回投与試験 [2,3] ［普通錠］

健康成人男性（36 例）にビラスチン錠 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。

ビラスチン錠 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、ビラスチン錠 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 [2,3] ［普通錠］

健康成人男性（24 例）にビラスチン錠 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。

ビラスチン錠 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）。

※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。

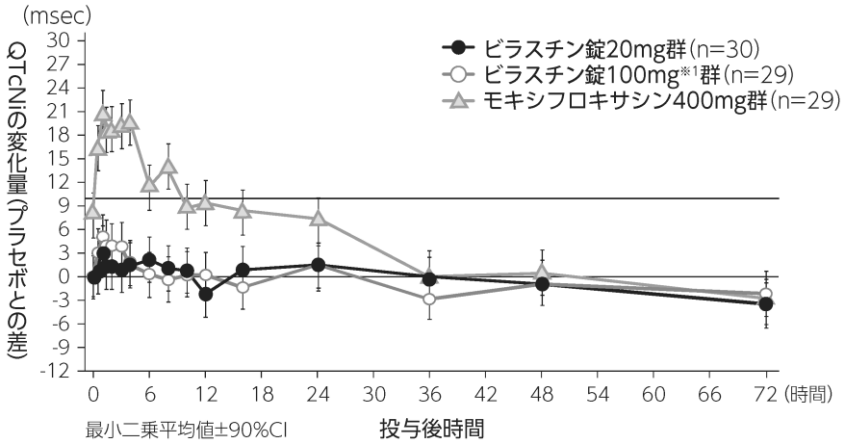
3) QT/QTc 評価試験（海外データ） [4] ［普通錠］

健康成人（30 例）を対象とした先発品のランダム化二重盲検 5 期クロスオーバー試験で、ビラスチン錠 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）、ビラスチン錠 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、ビラスチン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。

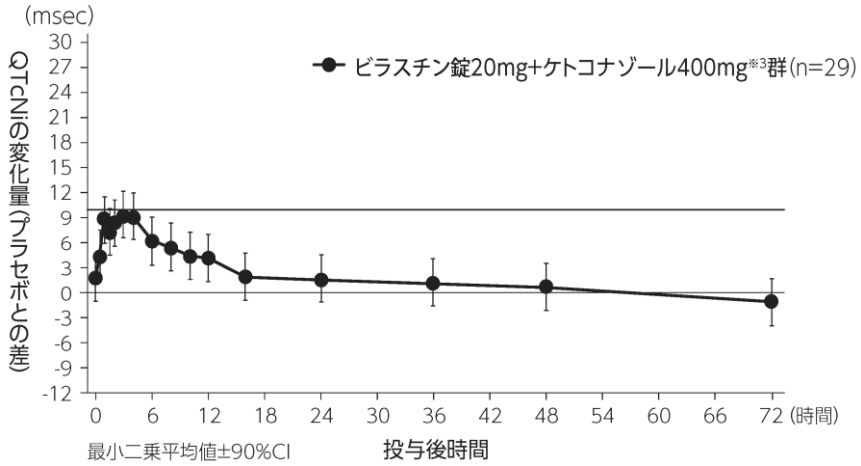
ビラスチン錠 20mg 群及び 100mg 群は、投与後のいずれの時点も QTcNi のベースラインからの変化量のプラセボとの差の最大値の片側 95%CI の上限はいずれも 10msec を上回らなかった。

QTcNi の推移（プラセボとの差）＜単独投与＞



ビラスチン錠 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、ビラスチンの血漿中濃度と 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。

※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）[5,6] ［普通錠］

目的：ビラスチン錠の有効性、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）：ビラスチン錠 10mg※1 群 126 例、ビラスチン錠 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**：ビラスチン錠 10mg 群 134 例、ビラスチン錠 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

<table>
<tr><td>主な登録基準・
主な除外基準</td><td>

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）

</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>

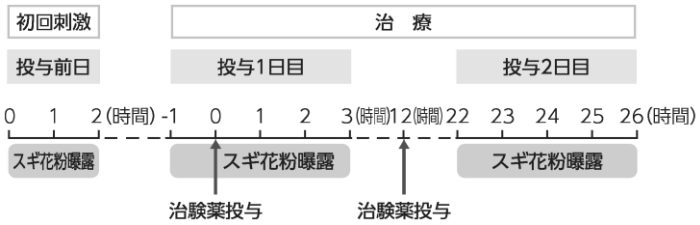
投与方法

ビラスチン錠 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
ビラスチン錠 20mg 群	ビラスチン錠 20mg	プラセボ
ビラスチン錠 10mg 群	ビラスチン錠 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

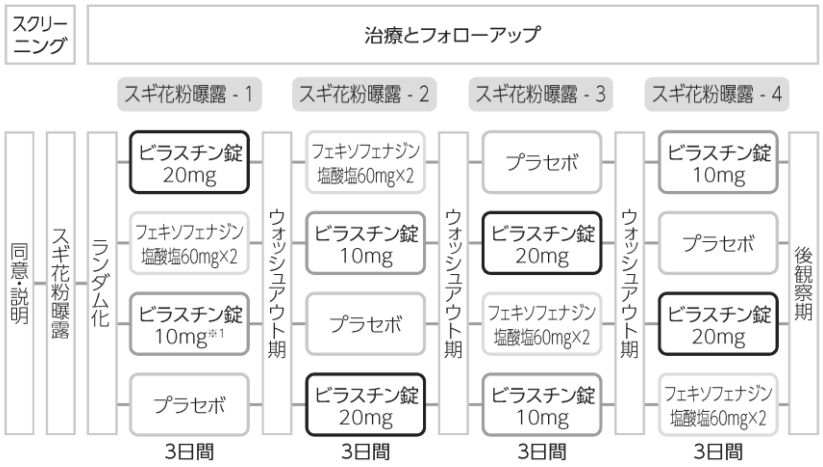
花粉曝露（8000 個/m^3）スケジュールと治験薬の投与

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。

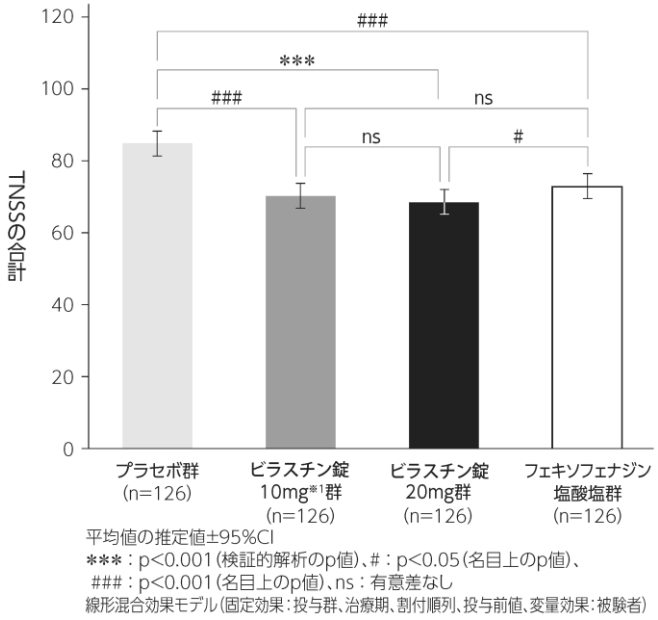
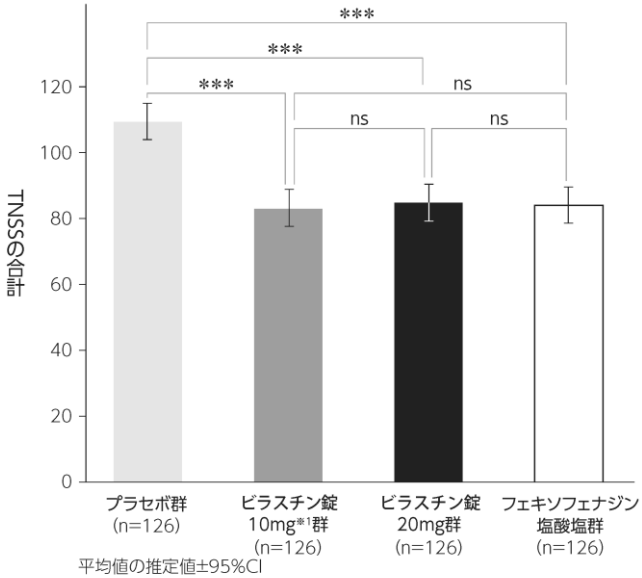


試験全体のスケジュール

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。



</td></tr>
<tr><td>主要評価項目
(検証的な解析項目)</td><td>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）</td></tr>
</table>

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、ビラスチン錠20mg群67.7±28.4、ビラスチン錠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）。ビラスチン錠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、ビラスチン錠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） **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、ビラスチン錠20mg群84.4±33.0、ビラスチン錠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、ビラスチン錠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）

<table>
<tr><td></td><td></td><td>
● 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、ビラスチン錠20mg群では45分であり、ビラスチン錠10mg群では60分であった。また、ビラスチン錠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
<table>
<tr><td rowspan="2">投与群</td><td colspan="5">効果発現時間（分）</td></tr>
<tr><td>TNSS</td><td>鼻汁スコア</td><td>くしゃみ発作スコア</td><td>鼻閉スコア</td><td>鼻のかゆみスコア</td></tr>
<tr><td>ビラスチン錠10mg※1群（n=126）</td><td>60</td><td>60</td><td>60</td><td>105</td><td>60</td></tr>
<tr><td>ビラスチン錠20mg群（n=126）</td><td>45</td><td>60</td><td>45</td><td>60</td><td>60</td></tr>
</table>
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
ビラスチン錠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。
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。
</td></tr>
<tr><td></td><td>安全性</td><td>副作用（臨床検査値の異常変動を含む）はビラスチン錠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、ビラスチン錠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、ビラスチン錠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。</td></tr>
</table>

※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。

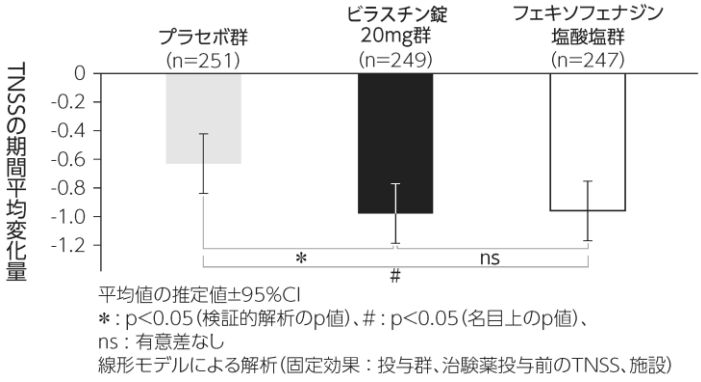
(4)検証的試験

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）[7,8]　［普通錠］

目的：ビラスチン錠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）ビラスチン錠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

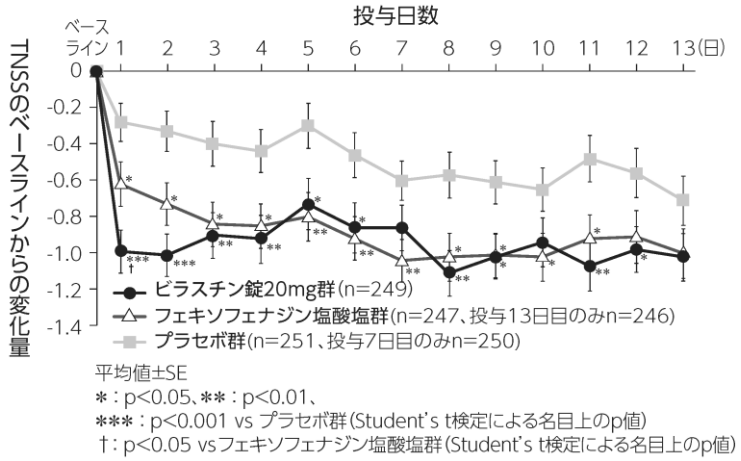
試験デザイン	ランダム化二重盲検並行群間比較試験
対象	通年性アレルギー性鼻炎患者 **有効性解析対象集団**（FAS）：ビラスチン錠20mg群249例、プラセボ群251例、フェキソフェナジン塩酸塩群247例 **安全性解析対象集団**：ビラスチン錠20mg群255例、プラセボ群255例、フェキソフェナジン塩酸塩群254例

<table>
<tr><td>主な登録基準・
主な除外基準</td><td colspan="2">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</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td colspan="2">ビラスチン錠 20mg のプラセボに対する優越性が検証できた場合、ビラスチン錠 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。ビラスチン錠 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。</td></tr>
<tr><td>主要評価項目
(検証的な解析項目)</td><td colspan="2">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］</td></tr>
<tr><td>主な副次評価項目</td><td colspan="2">● 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</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>有効性</td><td>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ビラスチン錠 20mg 群−0.98、プラセボ群−0.63 であった。プラセボ群に対するビラスチン錠 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、ビラスチン錠 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）
ビラスチン錠 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、ビラスチン錠 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）。</td></tr>
</table>

TNSS の変化量の経日推移

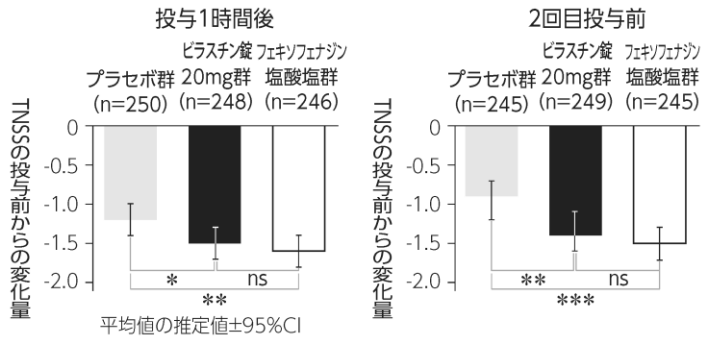


平均値±SE
＊：p<0.05、＊＊：p<0.01、
＊＊＊：p<0.001 vs プラセボ群(Student's t検定による名目上のp値)
†：p<0.05 vsフェキソフェナジン塩酸塩群(Student's t検定による名目上のp値)

● **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**

ビラスチン錠 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

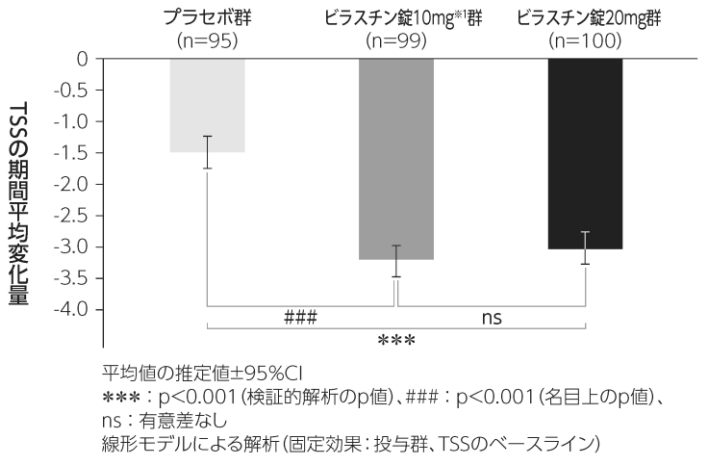


平均値の推定値±95%CI
＊：p<0.05、＊＊：p<0.01、＊＊＊：p<0.001(いずれも名目上のp値)、
ns：有意差なし
線形モデルによる解析(固定効果：投与群、治験薬投与前のTNSS、施設)

	安全性	副作用（臨床検査値の異常変動を含む）はビラスチン錠 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、ビラスチン錠 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。

慢性蕁麻疹患者を対象とした臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験（10055050 試験）[9,10]　［普通錠］

目的：ビラスチン錠 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）ビラスチン錠 10mg※1 とプラセボとの比較検討、ビラスチンの用量反応性の検討

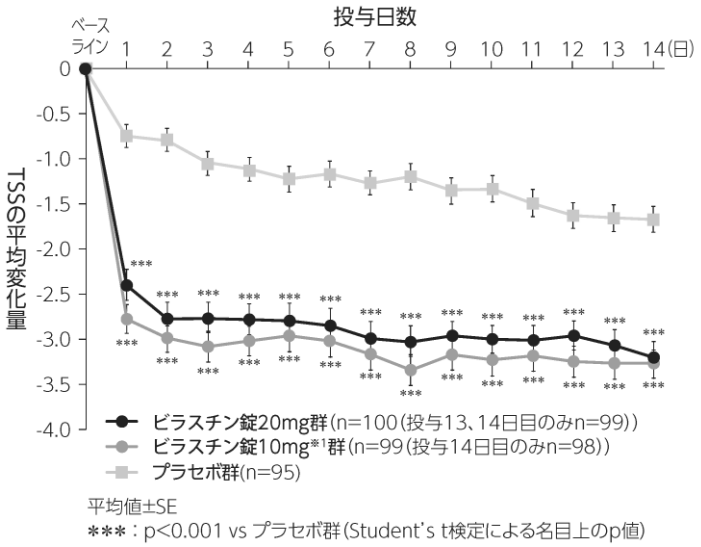
試験デザイン		ランダム化二重盲検並行群間比較試験
対象		慢性蕁麻疹患者 **解析対象集団（FAS）**：ビラスチン錠 20mg 群 100 例、ビラスチン錠 10mg 群 99 例、プラセボ群 95 例 **安全性解析対象**：ビラスチン錠 20mg 群 101 例、ビラスチン錠 10mg 群 100 例、プラセボ群 103 例
主な登録基準・主な除外基準		**主な選択基準** ● 満 18 歳以上 74 歳以下の患者（性別不問） ● 同意取得 4 週間以上前から、原因不明の発疹を繰り返す慢性蕁麻疹と診断された患者 ● 本登録前 3 日間のかゆみのスコア（日中と夜間の合計）の合計が 8 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		ビラスチン錠 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））
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）はビラスチン錠 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ビラスチン錠 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）、ビラスチン錠 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、ビラスチン錠 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、ビラスチン錠 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 日目でビラスチン錠 20mg 群−2.39±1.53、ビラスチン錠 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）。ビラスチン錠 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。

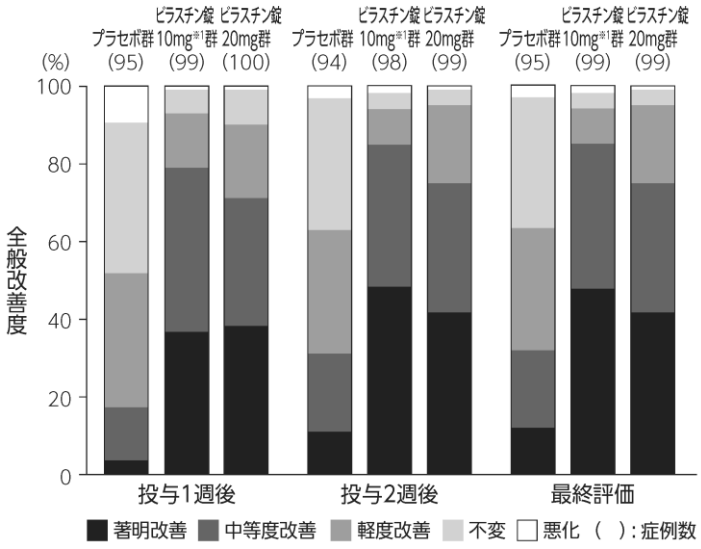
TSS の変化量の経日推移



● 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、ビラスチン錠 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、ビラスチン錠 20mg 群とビラスチン錠 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］

ビラスチン錠 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。

	安全性	副作用（臨床検査値の異常変動を含む）はビラスチン錠 20mg 群で 101 例中 2 例（2.0%）、ビラスチン錠 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、ビラスチン錠 20mg 群で血中ビリルビン増加、頭痛各 1 例（1.0%）、ビラスチン錠 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。

※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

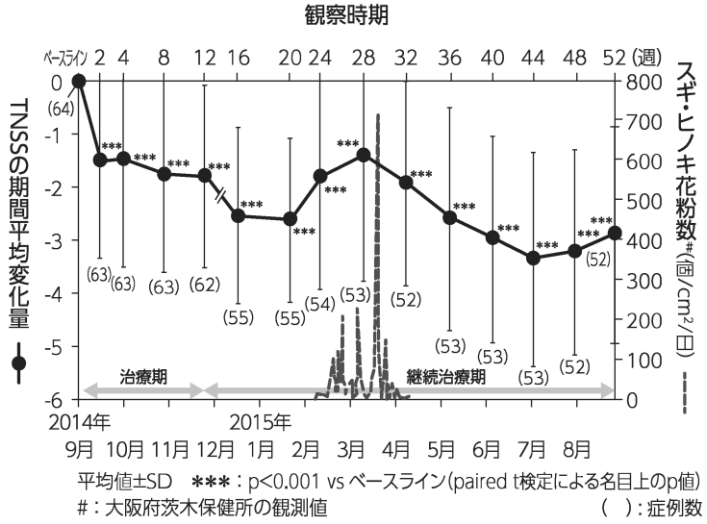
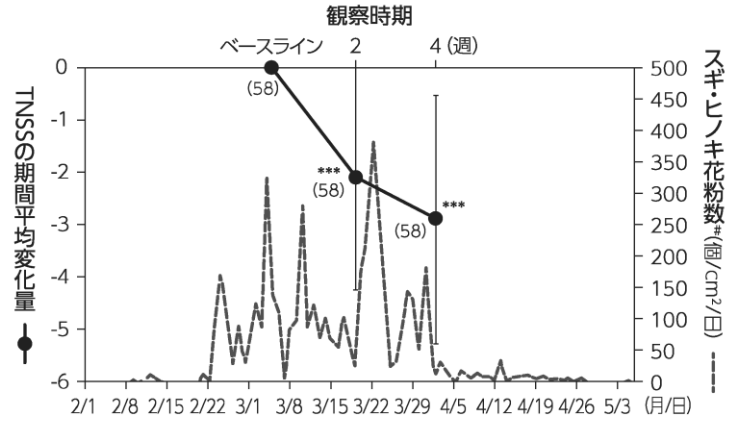
① 通年性及び季節性アレルギー性鼻炎

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）[11,12]

［普通錠］

目的：ビラスチン錠 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）］がビラスチン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	ビラスチン錠 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］

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）** ビラスチン錠 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。

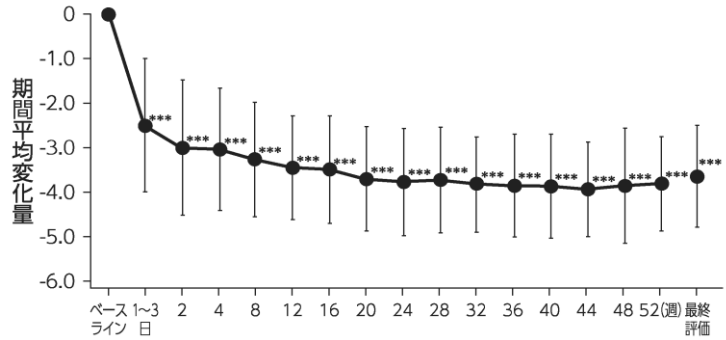
② 慢性蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒

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）[13,14]　［普通錠］

目的：ビラスチン錠 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）］がビラスチン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		ビラスチン錠 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。

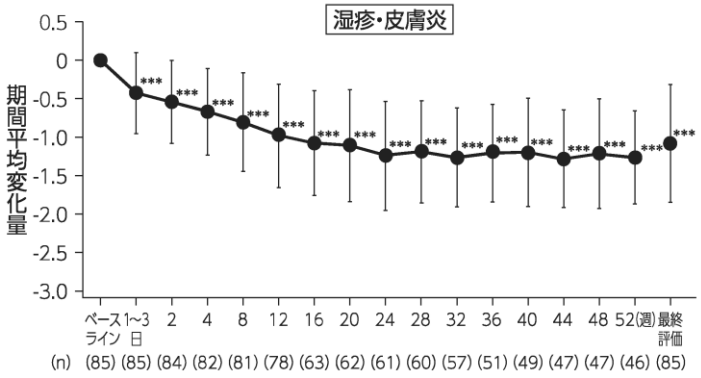
TSS の変化量の経時推移



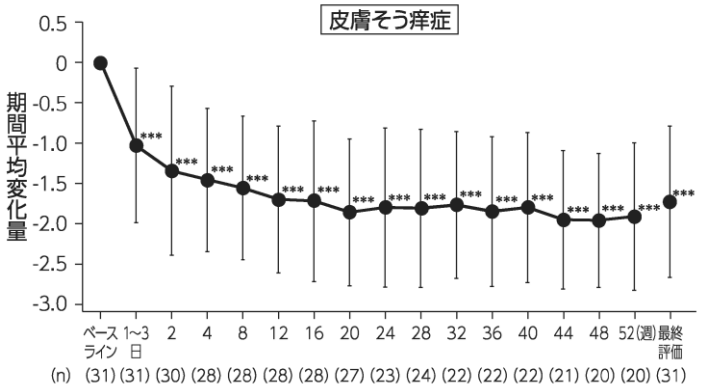
● 皮膚疾患に伴うそう痒におけるかゆみスコア（日中及び夜間の平均）の期間平均変化量

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。

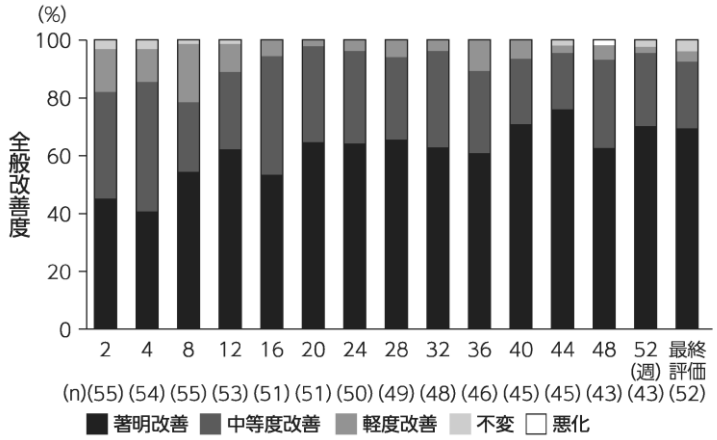


● 全般改善度

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。

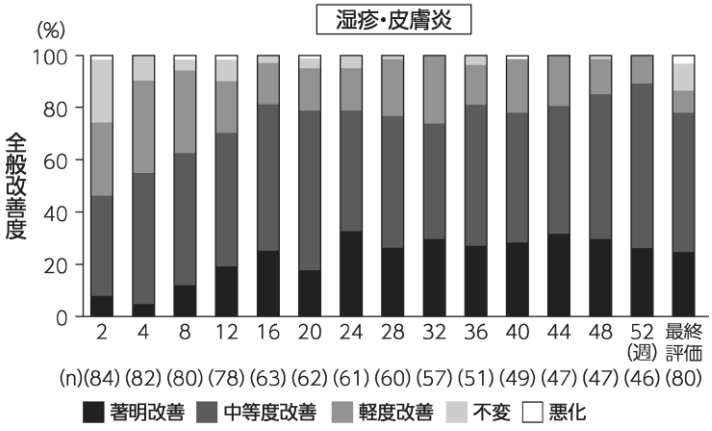
全般改善度の経時推移（慢性蕁麻疹）



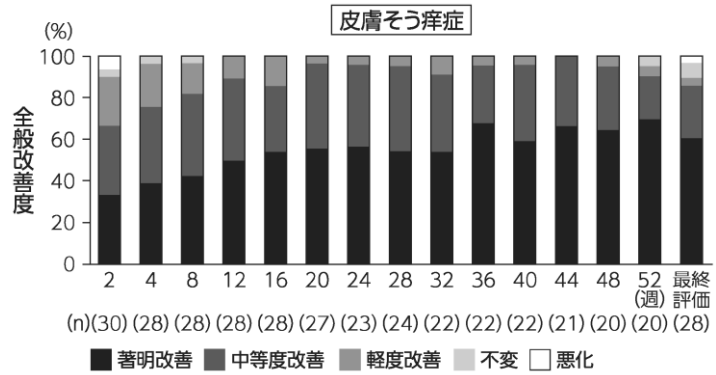
皮膚疾患に伴うそう痒

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。

		
	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。

※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 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］[2,3] ［普通錠］

国内の健康成人男性（60 例）を対象とした先発品の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、ビラスチン錠 10mg※1、20mg、50mg※1 及びプラセボを単回経口投与（各群 n=9）、又はビラスチン錠 20mg、50mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与（ビラスチン錠各群 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)]）がビラスチン錠 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）がビラスチン錠 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）がビラスチン錠 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）がビラスチン錠 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

※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[7-10] ［普通錠］

先発品の 2 件の国内二重盲検比較試験の併合解析の結果、ビラスチン錠 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。

＜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）[15] ［普通錠］

健康成人（12 例）を対象に、ビラスチン錠 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、ビラスチン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。

自動車運転能に及ぼす影響（BILA2707/UMA）[16,17] ［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、ビラスチン錠 20mg、ビラスチン錠 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、ビラスチン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。

※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）[18] ［普通錠］

健康成人（20 例）を対象に、ビラスチン錠 20mg、ビラスチン錠 40mg※1、ビラスチン錠 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。客観的評価ではビラスチン錠 20mg 及び 40mg はプラセボとの間に差は認められなかったが、主観的評価ではビラスチン錠 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。

※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）[19] ［普通錠］

健康成人（24 例）を対象に、ビラスチン錠 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＋ビラスチン錠 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。

※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。

ロラゼパム併用時の中枢神経系への影響（CIM/06/100/01）[20] ［普通錠］

健康成人（17 例）を対象に、ビラスチン錠 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＋ビラスチン錠 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）。

④心血管系へ及ぼす影響 ［普通錠］

国内[7-14]

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、ビラスチン錠 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。

＜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[21]

通年性アレルギー性鼻炎患者（513 例）にビラスチン錠 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。

健康成人における心室再分極への影響[4] ［普通錠］

健康成人（30 例）を対象に、ビラスチン錠 20mg、ビラスチン錠 100mg※1、ビラスチン錠 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、ビラスチン錠 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。

「Ⅴ.5.(2) 3)QT/QTc 評価試験（海外データ）」の項を参照

※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

使用成績調査[22] ［普通錠］

先発品の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が実施され、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。

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

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

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。

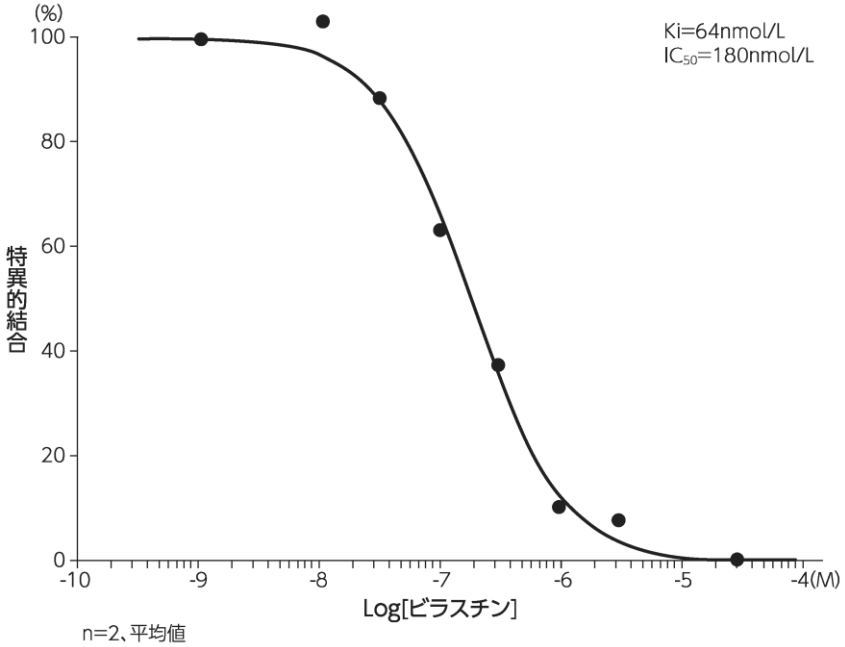
(2)薬効を裏付ける試験成績

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*）[23)]

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



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*）[24)]

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	

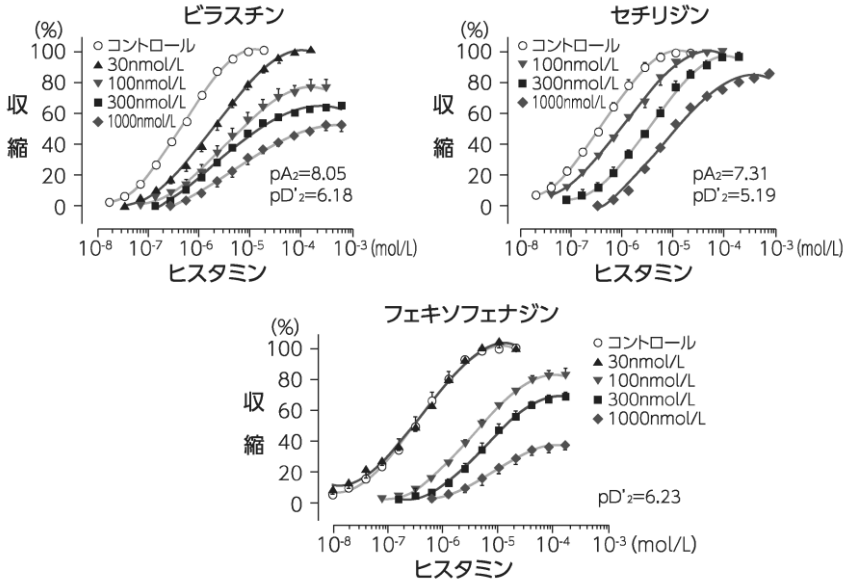
試験方法：モルモットの小脳より調製した細胞膜標品を 50mmol/L リン酸緩衝液に懸濁し、^{3}H-ピリラミン及び被験物質を 30 分間反応させ、モルモットヒスタミン H_1 受容体に対する結合親和性を検討した。

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*）[25)]

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



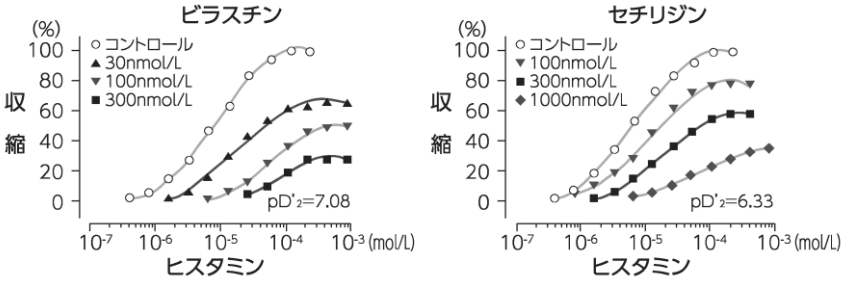
コントロール群(n=10)、ビラスチン群(n=3)、セチリジン群(n=2～3)、フェキソフェナジン群(n=3～4)
平均値±SE(n≧3の場合)

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。

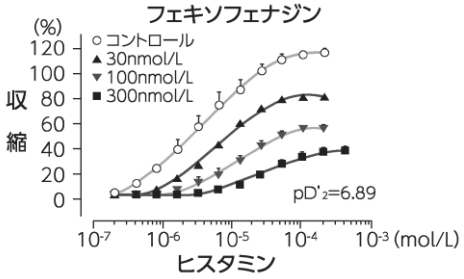
ii. **モルモット摘出気管でのヒスタミン誘発収縮反応に対する作用（*in vitro*）**[26]

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



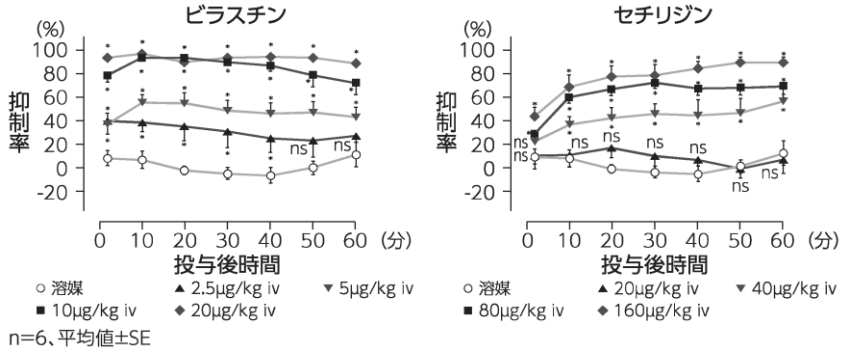
コントロール群(n=3～4)、フェキソフェナジン群(n=3～4)
平均値±SE

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）**[27]

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)

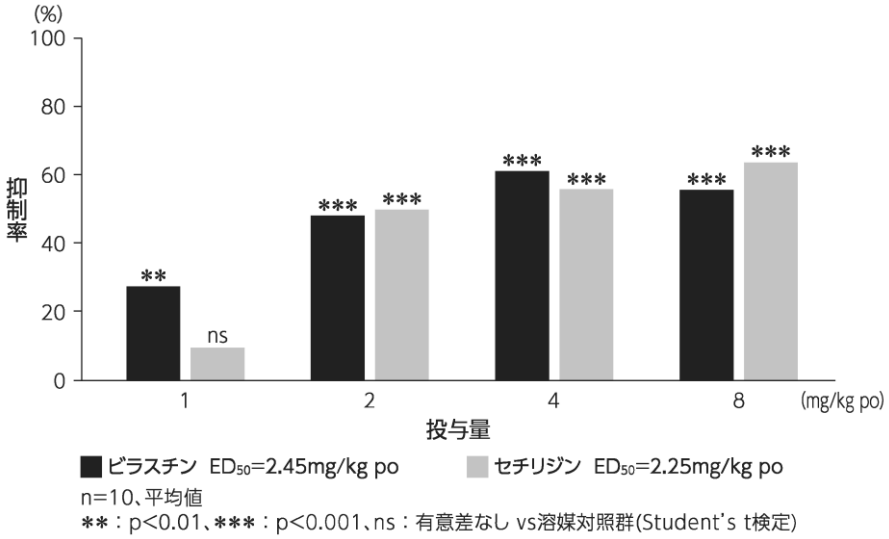
試験方法：ウレタン麻酔下の雄性Dunkin-Hartleyモルモットに気管カニューレを挿入して自発呼吸を停止させ、人工呼吸（60回/分）下、気管内圧を圧トランスジューサーを用いて経時的に測定した。頸静脈にカニュレーションを施してヒスタミン（2.5～12.5μg/kg）を投与し、ヒスタミンに対する反応性が安定した時点の気管内圧（前値）を測定後、被験物質を静脈内投与し、投与後 2、10、20、30、40、50及び60分後に前値と同量のヒスタミンを投与し、気管内圧増加に対する抑制率を算出した。

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）[28)]

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



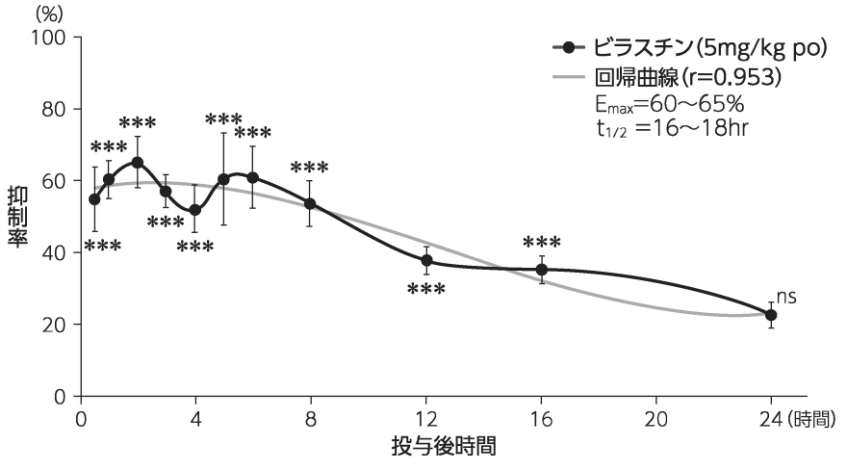
n=10、平均値
：p<0.01、*：p<0.001、ns：有意差なし vs溶媒対照群(Student's t検定)

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）[29)]

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



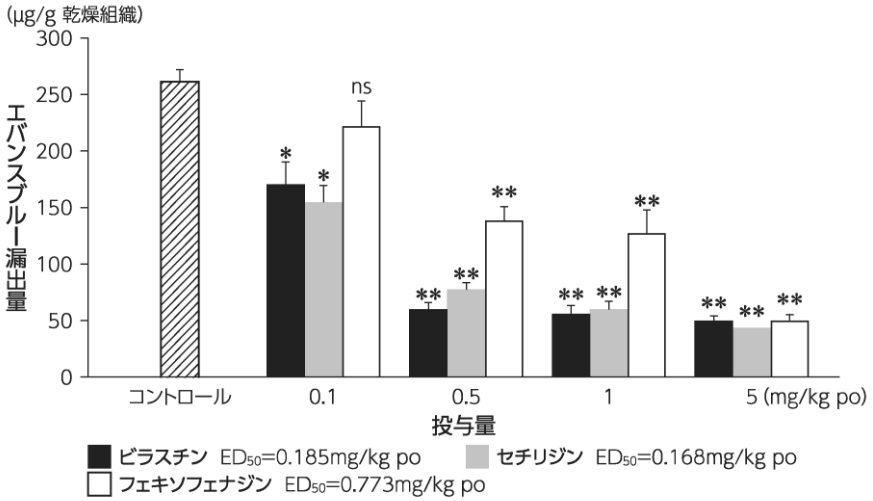
n=10、平均値±SE　***：p<0.001、ns：有意差なし vs溶媒対照群(Student's t検定)

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。

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）**[30]

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)

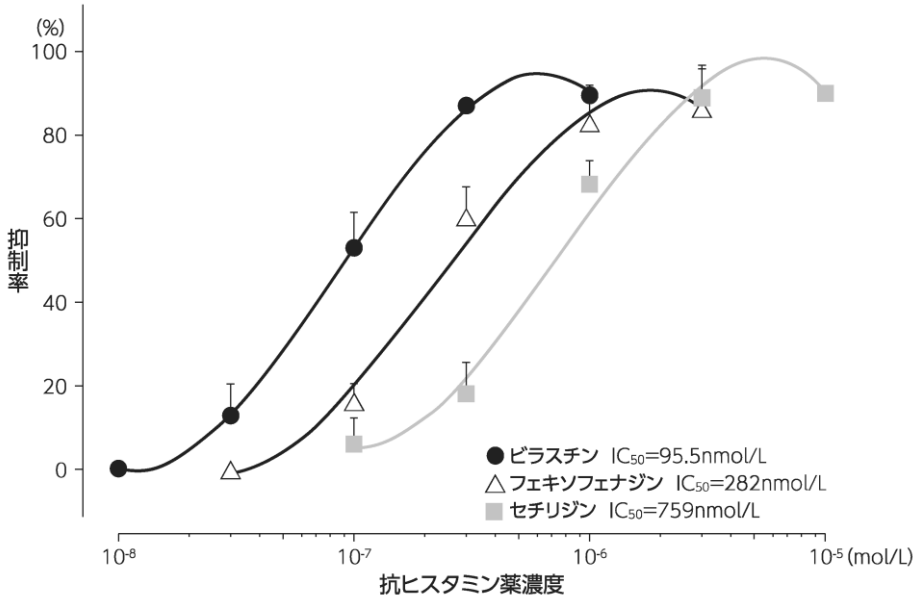
試験方法：雄性 Dunkin-Hartley モルモットにヒスタミン 150μg/kg とエバンスブルー20mg/kg の混合液 1mL/kg を静脈内投与し、その 10 分後に気管を摘出し、漏出した色素量を定量した。被験物質は、ヒスタミン投与の 1 時間前に経口投与し、ヒスタミン誘発気道血管透過性亢進に対する作用を検討した。

2) **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*）**[31]

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



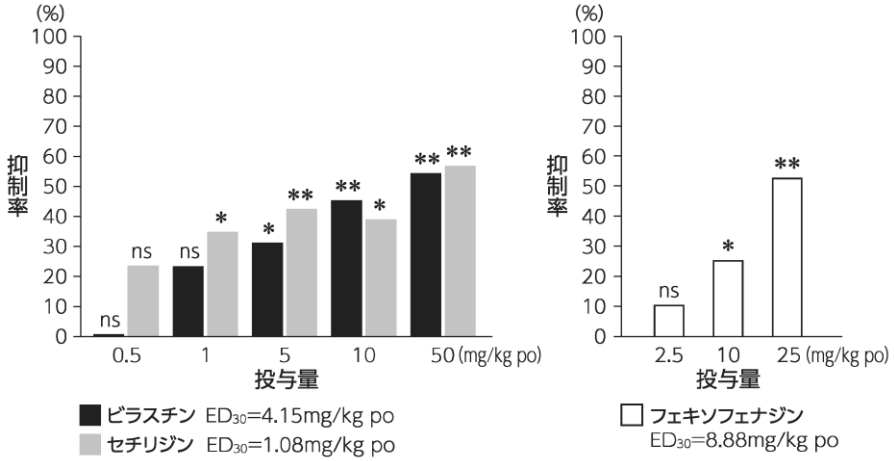
ビラスチン群(n=3～5)、セチリジン群(n=3～6)、フェキソフェナジン群(n=3～6)　平均値+SE

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）[32]

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



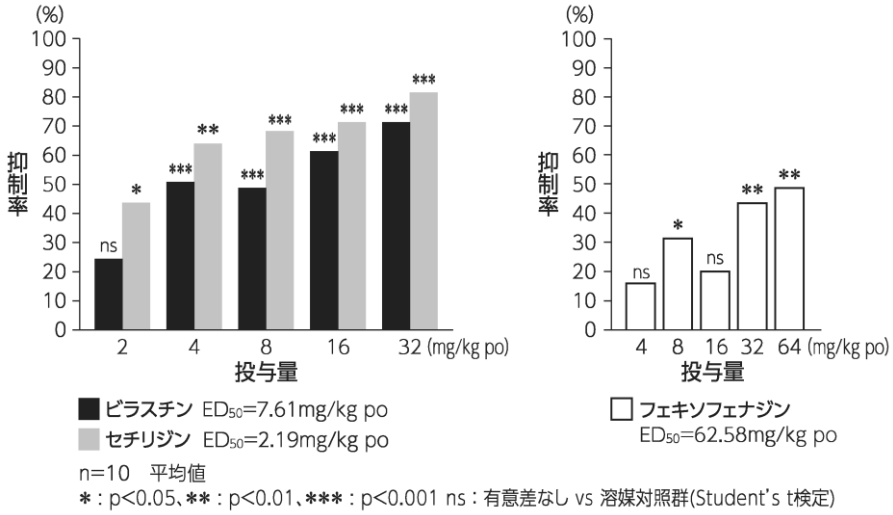
n=8～16、平均値　＊：p<0.05、＊＊：p<0.01、ns：有意差なし vsコントロール群(Student's t検定)

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。

③受動感作皮膚アナフィラキシーに対する作用（ラット）[33]

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



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）[34)]

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）[35)]

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。

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*）[36)]

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ヒスタミン受容体に対する作用（*in vitro*）[37-39)]

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*）[40]

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*）[41-47]

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 [2,3)]

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、単盲検下にてビラスチン錠 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、ビラスチン錠 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.5.(2) 2)①**単回投与試験**」の項を参照

※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 例にビラスチン錠 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

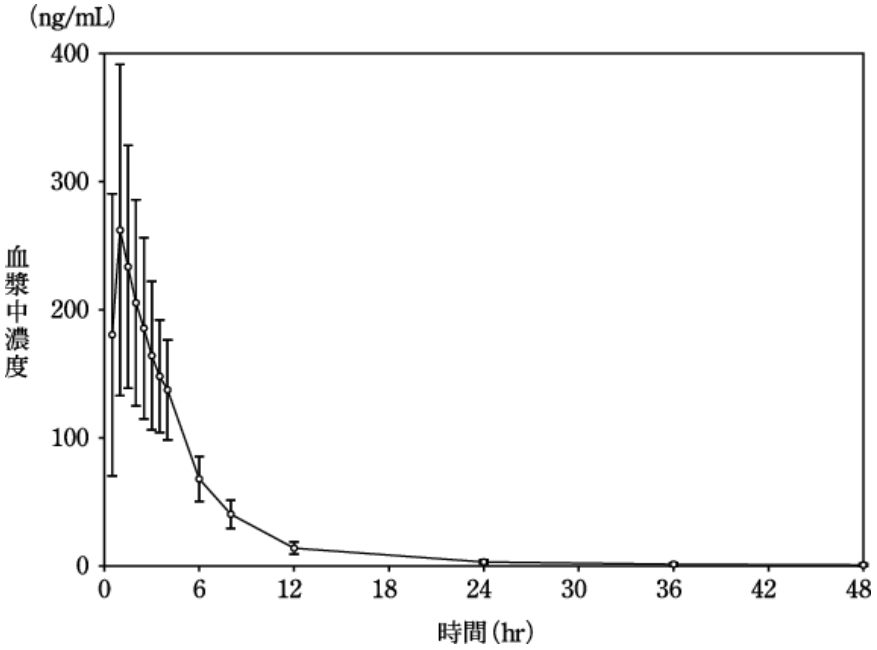
1) 単回投与時の血漿中濃度 [48)]

［普通錠］

健康成人男性 20 例にビラスチン錠 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）

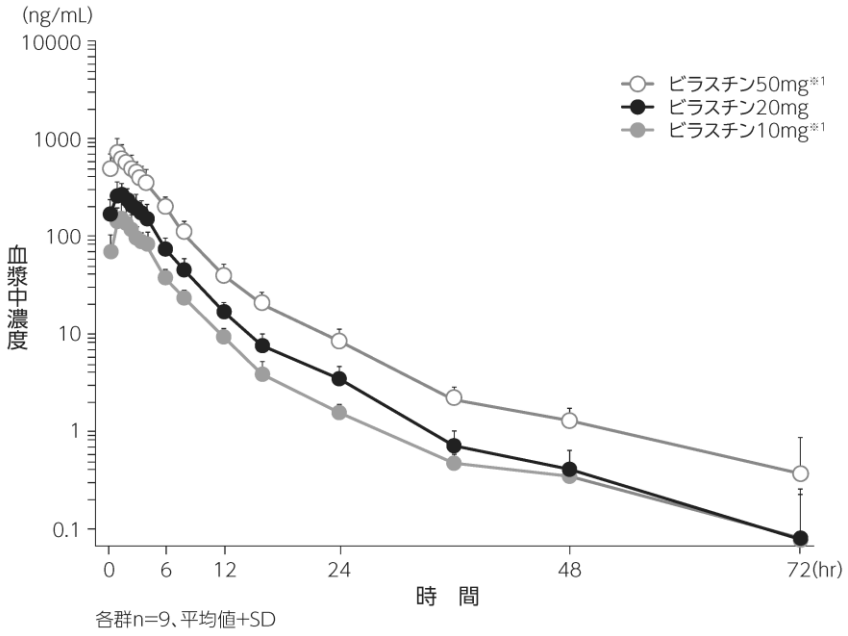
1)：中央値、2)：最小値−最大値

2) 単回投与時の用量別血漿中濃度 [49)]

［普通錠］

健康成人男性 9 例にビラスチン錠 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



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

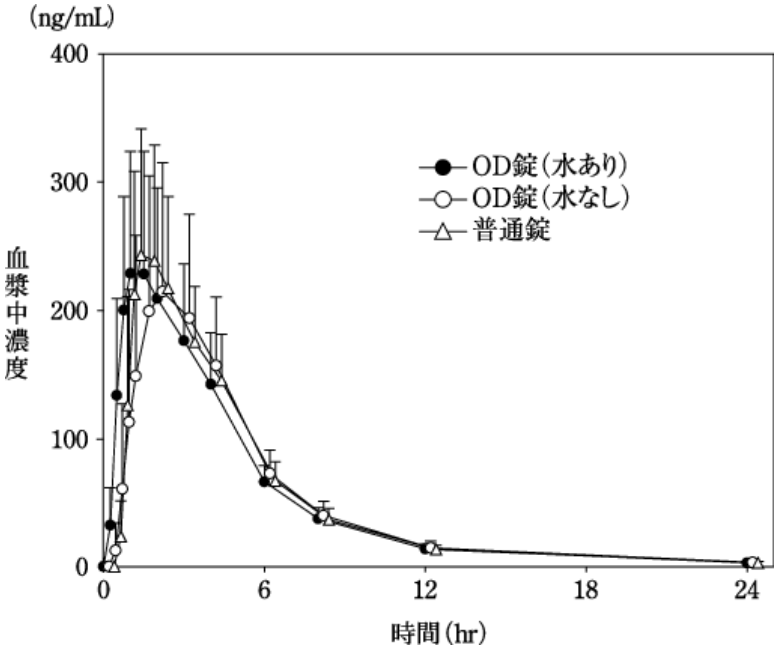
Ae：投与後 72 時間までの尿中排泄率

※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。

3) 単回投与時のビラスチン OD 錠 20mg の血漿中濃度（生物学的同等性）[50)]

健康成人男性 59 例にビラスチン OD 錠 20mg（口腔内崩壊錠：以下 OD 錠）（水あり又は水なしで服用）とビラスチン錠（以下、普通錠）20mg（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普通錠 20mg 投与に対する OD 錠 20mg（水あり）及び 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、普通錠 20mg と 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)
OD 錠 20mg（水あり）	263.90±98.02	1210.07±281.06
OD 錠 20mg（水なし）	261.73±90.95	1190.87±282.85
普通錠 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) 単回投与時のビラスチン OD 錠の口腔内崩壊時間 [50]

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。

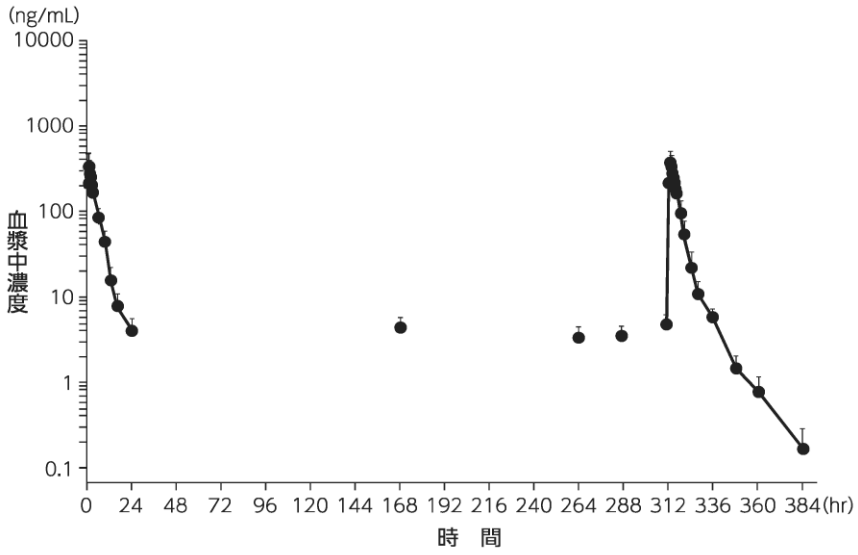
5) 反復投与時の血中濃度 [49] **［普通錠］**

健康成人男性 9 例にビラスチン錠 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

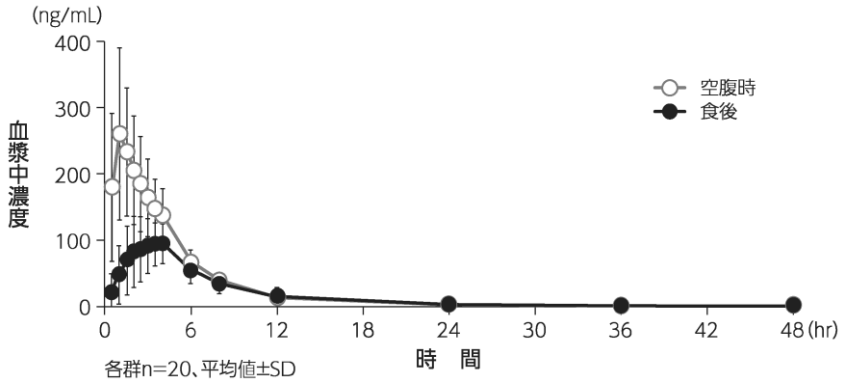
1) 食事の影響 [48)]

［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 にビラスチン錠 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、ビラスチン錠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。

2) 併用薬の影響

①ビラスチン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 [51] ［普通錠］

健康成人 24 例にビラスチン錠 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 [52] ［普通錠］

健康成人 24 例にビラスチン錠 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 [53] ［普通錠］

健康成人 12 例（PK 解析 11 例）にビラスチン錠 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 [54] ［普通錠］

健康成人 12 例にビラスチン錠 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.7.相互作用」の項を参照

②併用薬の薬物動態に対するビラスチンの影響（*in vitro*）

i. シトクロム P450（CYP）の阻害 [55]

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 [56,57]

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 [58)]

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 [49)]

健康成人男性 9 例にビラスチン錠 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 [49)]

健康成人男性 9 例にビラスチン錠 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 [59)]

(1)解析方法

先発品の国内臨床第 I 相試験データ [2)]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）[60)]

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。

※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。

＜参考＞ラット [61)]

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.7.3)マスバランス（外国人データ）**」の項を参照

5. 分　布

(1)血液－脳関門通過性 [62,63]

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］、ビラスチンの脳への移行性は低いと考えられた。

「**Ⅶ.5.(5)その他の組織への移行性**」の項のデータを参照

(2)血液－胎盤関門通過性 [64]

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 [65]

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 [62,63]

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

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
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（*in vitro*）[66)]

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 [67-69)]

（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 [49)]

［普通錠］

健康成人男性 9 例にビラスチン錠 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） [60)]

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） [67,70)]

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 [71-73)]

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、ビラスチンは P-gp、OATP2B1 及び OCT1 に対し阻害作用を示した。

「Ⅶ.1.(4)食事・併用薬の影響」の項を参照

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） [74)]

［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）にビラスチン錠 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）[75)]

［普通錠］

腎機能正常［糸球体ろ過量（GFR）：>80mL/min/1.73m²］、軽度腎機能低下（GFR：50～80mL/min/1.73m²）、中等度腎機能低下（GFR：30～<50mL/min/1.73m²）、重度腎機能低下（GFR：<30mL/min/1.73m²）の 4 グループの被験者にビラスチン錠 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、先発品の国内臨床第Ⅰ相試験で忍容性が確認されているビラスチン錠 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、ビラスチン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ビラスチン錠 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/1.73m²）］	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.6.(2)腎機能障害患者」の項を参照

3) 肝機能障害患者における薬物動態 [60)]

＜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%[60)]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）」[76]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）」[77]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.10.2)腎機能低下被験者における薬物動態」の項を参照

(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

(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】

先発品の動物実験（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、ラットにおいてビラスチンが胎児に移行することが確認されており [64]、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.5.(2)血液−胎盤関門通過性」の項を参照

(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】

先発品の動物実験（ラット）で授乳期にビラスチンを投与したところ、乳汁中への移行が確認されているため [65]、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.5.(3)乳汁への移行性」の項を参照

(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】

先発品の国内臨床試験では小児等での使用経験はなく、小児等に対するビラスチン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】

先発品の計 9 の海外臨床試験（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、先発品の海外臨床試験でビラスチン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、ビラスチン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、海外で先発品承認後に実施された Post-authorization study で、65 歳以上の患者を対象にビラスチン錠 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。

先発品の国内第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）[7-14]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 [75]。

(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 例にビラスチン錠 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先発品の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 [51]。また、同様に、健康成人 12 例にビラスチン錠 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 [53]。

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.1.(4)2)併用薬の影響」の項を参照

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】

先発品の国内外の製造販売後において、ビラスチン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ビラスチン錠 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、ビラスチン錠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）

先発品の慢性蕁麻疹患者に対する誘発試験において報告[78]されている。30分毎にビラスチン錠を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］

先発品（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）[7-14]で、ビラスチン錠 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、先発品の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、頻度は先発品の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

先発品の国内臨床第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）[7-14]で、ビラスチン錠 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［先発品（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）

＊：MedDRA/J ver 18.0

［先発品（錠 20mg）の承認時までの集計］

#：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、健康成人を対象とした先発品の海外第 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、ビラスチン錠の推奨用量 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、ビラスチン錠 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、ビラスチン錠 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、先発品の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、ビラスチンの推奨用量の 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。

ビラスチン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

〈ビラスチン錠 20mg「EP」〉

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。

〈ビラスチン OD 錠 20mg「EP」〉

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〈ビラスチン錠 20mg「EP」〉、14.1.1〈ビラスチン OD 錠 20mg「EP」〉

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

(2)安全性薬理試験

1) 一般薬理試験

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[79,80]	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[81]	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[82]	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）[83]	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[84]	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）[85,86]	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）[87]	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）[88]	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）[89]	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[90]	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[91]	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[92]	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[93]	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
	睡眠[94-96]	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[97]	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[98]	ラット	経口投与	75、275、1000mg/kg	影響なし

試験項目		動物種	投与経路	投与量	試験成績
消化器系	胃酸分泌 [99]	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 [100]	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 [101]	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** [102,103]

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）[104]	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）[105,106]	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）[107]	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）[108]	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）[109]	500、1000、2000（混餌）	2000（雄：1652、雌：1955）	1000mg/kg/日で死亡例がみられたが、ビラスチンとの関連はないと判断された。
	ラット（雌雄）[110]	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）[111]	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）[112]	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）[113]	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 [114-117)]

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 [118,119)]

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 [120-124)]

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：該当しない

有効成分：劇薬

2. 有効期間

ビラスチン錠 20mg「EP」　　：3 年

ビラスチン OD 錠 20mg「EP」：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：「**XIII.2.その他の関連資料**」の項を参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ビラノア®錠 20mg、ビラノア®OD 錠 20mg（大鵬薬品工業株式会社）

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

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ビラスチン錠 20mg「EP」	2026 年 2 月 16 日	30800AMX00059000	2026 年 6 月 12 日	2026 年 6 月 12 日
ビラスチン OD 錠 20mg「EP」	2026 年 2 月 16 日	30800AMX00060000	2026 年 6 月 12 日	2026 年 6 月 12 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

該当しない

12.投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

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（13 桁）番号	レセプト電算 処理システム用 コード
ビラスチン錠 20mg「EP」	4490033F1036	4490033F1036	1301229010101　(PTP)100 錠(10 錠×10) 1301229010201　(PTP)420 錠(14 錠×30) 1301229010102　(PTP)500 錠(10 錠×50)	623012201
ビラスチン OD 錠 20mg「EP」	4490033F2032	4490033F2032	1301236010101　(PTP)100 錠(10 錠×10) 1301236010201　(PTP)420 錠(14 錠×30) 1301236010102　(PTP)500 錠(10 錠×50)	623012301

販売名	包装	GS1 コード		
		調剤包装コード	販売包装単位コード	元梱包装コード
ビラスチン錠 20mg「EP」	（PTP）100 錠	04987081783311	14987081186744	24987081186741
	（PTP）420 錠	04987081783328	14987081186805	24987081186802
	（PTP）500 錠	04987081783311	14987081186812	24987081186819
ビラスチン OD 錠 20mg「EP」	（PTP）100 錠	04987081783342	14987081186829	24987081186826
	（PTP）420 錠	04987081783359	14987081186836	24987081186833
	（PTP）500 錠	04987081783342	14987081186843	24987081186840

14.保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI. 文　献

1. 引用文献

1) 社内資料：安定性に関する資料
2) 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（ビラノア錠 : 2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.6.5）
3) Togawa M, et al.: Clin Drug Investig. 2016; 36(12): 1011-1021
4) Tyl B, et al.: J Clin Pharmacol. 2012; 52(6): 893-903
5) スギ花粉曝露室を用いた TAC-202 の前期臨床第Ⅱ相試験（ビラノア錠 : 2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.6.23）
6) Hashiguchi K, et al.: Allergol Int. 2017; 66(1): 123-131
7) 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（ビラノア錠 : 2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.6.24）
8) Okubo K, et al.: Allergol Int. 2017; 66(1): 97-105
9) 慢性蕁麻疹患者を対象とした TAC-202 の臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験（ビラノア錠 : 2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.6.33）
10) Hide M, et al.: Allergol Int. 2017; 66(2): 317-325
11) 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（ビラノア錠 : 2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.6.36）
12) Okubo K, et al.: Auris Nasus Larynx. 2017; 44(3): 294-301
13) 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（ビラノア錠 : 2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.6.37）
14) Yagami A, et al.: J Dermatol. 2017; 44(4): 375-385
15) Farré M, et al.: Br J Clin Pharmacol. 2014; 78(5): 970-980
16) Conen S, et al.: J Psychopharmacol. 2011; 25(11): 1517-1523
17) 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（ビラノア錠 : 2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.6.16）
18) García-Gea C, et al.: J Clin Psychopharmacol. 2008; 28(6): 675-685
19) García-Gea C, et al.: Hum Psychopharmacol Clin Exp. 2014; 29(2):120-132
20) 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 dose（s Day 1 and 8）in healthy subjects（ビラノア錠 : 2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.6.22）
21) Sastre J, et al.: Curr Med Res Opin. 2012; 28(1): 121-130
22) 東 慶一 ほか：新薬と臨牀. 2022; 71: 918
23) *In vitro* pharmacology: Human H_1 receptor - Study of F-96221-BM1-（ビラノア錠 : 2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.2.1.2）
24) Affinity of the compound F-96221-BM for H1 histamine receptors in the guinea pig cerebellum（ビラノア錠 : 2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.2.1.1）

25) F-96221-BM: H1 histamine receptor antagonistic activity in the guinea pig ileum. Comparative study with cetirizine（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.2.1.3）
26) F-96221-BM: Effect on the contractions induced by histamine in the isolated guinea pig trachea. Comparative study with cetirizine（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.2.1.4）
27) Activity of the compound F-96221-BM intravenously administered on the histamine-induced bronchospasm in the anaesthetised guinea pig（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.2.2.3）
28) Activity of the compound F-96221-BM on the increment in cutaneous capillary permeability induced by histamine in the rat（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.2.2.1）
29) Activity of the compound F-96221-BM on the increment in cutaneous capillary permeability induced by histamine in the rat. Time-response relationship（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.2.2.2）
30) F-96221-BM: Effect on microvascular extravasation induced by histamine in the guinea pig trachea. Comparison with cetirizine and fexofenadine（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.2.2.4）
31) F-96221-BM: Schultz-Dale reaction in the isolated guinea pig ileum. Comparison with cetirizine and fexofenadine（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.2.1.5）
32) Active cutaneous anaphylaxis Ig-G dependent in the mouse ear（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.2.2.7）
33) 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（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.2.2.8）
34) Arthus reaction: Effect of F-96221-BM. (Type III hypersensitivity)（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.2.2.6）
35) F-96221-BM: Effect on the contact dermatitis induced by oxazolone in the mouse ear. Comparative study with cetirizine and fexofenadine. (Type IV hypersensitivity)（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.2.2.6）
36) Profiling Screen Data Report（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.3.1.1）
37) F-96221-BM: Study of the H2 antihistamine activity in the guinea pig right atrium stimulated with dimaprit. Comparative study with cetirizine（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.3.1.2）
38) F-96221-BM: Study of "*in vitro* " H3 histamine receptor affinity. Comparison with cetirizine（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.3.1.2）
39) *In vitro* pharmacology: Human H4 receptor binding assay. -Study of F-96221-BM1-（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.3.1.2）
40) Pharmacological activity of bilastine at cholinergic muscarinic receptors（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.3.1.3）
41) F-96221-BM: Effect on the contractions induced by serotonin in the caudal artery of the rat. Comparative study with cetirizine and ketanserine（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.3.1.4）
42) F-96221-BM: Effect on the contractions induced by noradrenaline in the rabbit thoracic aorta. Comparative study with cetirizine（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.3.1.4）
43) F-96221-BM: Inhibition of the contractions induced by acetylcholine in the isolated guinea pig ileum. M3 anticholinergic activity（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.3.1.4）
44) F-96221-BM: Inhibition of the contractions induced by calcium in the guinea pig ileum. Comparison with cetirizine（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.3.1.4）

45) F-96221-BM: Inhibition of the contractions induced by bradykinin in the isolated guinea pig ileum（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.3.1.4）

46) F-96221-BM: Antagonism of β_2 receptors in the isolated guinea pig trachea. Comparative study with cetirizine, fexofenadine and propranolol（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.3.1.4）

47) F-96221-BM: Effect on the contractions induced by leukotriene D4 in the isolated guinea pig trachea. Comparative study with cetirizine, fexofenadine and the compound LY171883（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.3.1.4）

48) 「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（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.1.2、2.7.6.1）

49) 「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（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.2.2、2.7.6.5）

50) 「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」（ビラノア OD 錠：2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.7.1、2.7.6）

51) A pharmacokinetic and safety study evaluating the potential interaction of erythromycin and bilastine under steady-state conditions in healthy volunteers（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.2.2、2.7.6.12）

52) A pharmacokinetic and safety study evaluating the potential interaction of ketoconazole and bilastine under steady-state conditions in healthy volunteers（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.2.2、2.7.6.13）

53) 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（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.2.2、2.7.6.14）

54) 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（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.2.2、2.7.6.15）

55) *In Vitro* Assessment of Human Liver Cytochrome P450 Inhibition Potential of Bilastine（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.2.2.1.2.5）

56) *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（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.2.2.1.3.1）

57) Assessment of Bilastine as an inhibitor of human NTCP, BCRP, OAT1, OAT2, OCT2, OATP1B1, and OATP1B3 mediated transport（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.2.2.1.3.2）

58) *In Vitro* Assessment of Cytochrome P450 Induction Potential of Bilastine in Primary Human Hepatocytes（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.2.2.5.3.2.2）

59) Report on PK and PK/PD modeling for bilastine in the Japanese population with two PD endpoints including covariate analysis（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.2.2.4.2）

60) Study on the Oral Bioavailability of Bilastine（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.1.2.8）

61) The disposition of [14C]-bilastine in the rat following oral administration（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.4.6.3）

62) The Tissue Distribution of Total Radioactivity in the Rat Following Oral Administration of [^{14}C]-Bilastine（Quantitative Whole Body Autoradiography）（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.4.4.1.2）

63) 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（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.4.4.1.2）
64) Placental and embryo fetal transfer study of 14C-bilastine in pregnant rats（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.4.4.1.3）
65) The milk excretion of radioactivity of 14C-bilastine, 社内資料（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.4.6.5）
66) Bilastine. Plasma protein binding（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.4.4、2.6.4.4.2）
67) 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（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.2.2、2.7.2.2.3.4）
68) Study of the metabolism of item F-96221-BM1 in microsomes of human origin（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.2.2.1.2.1）
69) Study of the metabolism of item F-96221-BM1 in hepatocytes of human origin. Phase Ⅱ（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.2.2.1.2.2）
70) A phase I study to investigate the absorption, metabolism and excretion of [14C]-bilastine following oral administration to healthy volunteers（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.2.2、2.7.6.7）
71) Assessment of bilastine as a substrate of human BCRP, OAT1, OAT3, or OCT2（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.2.2.1.3.3）
72) *In vitro* Interaction Studies of Bilastine with human OATP1B1, OATP1B3, OATP1A2, OATP2B1 and OCT1 Uptake Transporters（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.2.2.1.3.4）
73) *In vitro* interaction studies of bilastine with human MDR1 ABC efflux transporter and with human OATP1A2 uptake transporter（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.2.2、2.7.2.2.1.3.1）
74) An open-label study to assess the effects of age and gender on the pharmacokinetic profile and pharmacodynamics of bilastine in healthy volunteers（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.2.2、2.7.6.10）
75) Evaluation of the single-dose pharmacokinetics of bilastine in subjects with various degrees of renal insufficiency（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.2.2、2.7.6.11）
76) 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
77) 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
78) Coattrenec Y, et al.: J Allergy Clin Immunol Pract. 2018; 6(1): 256-257
79) F-96221-BM: Effect on inotropism in the electrically stimulated left atrium of the guinea pig（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.4.1.1.1）
80) F-96221-BM: Effect on chronotropism of spontaneous beating of the right guinea pig atrium（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.4.1.1.2）
81) Direct effects of F-96221-BM on human cloned potassium channels involved in cardiac repolarization（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.4.1.1.3）
82) Bilastine: Effect on hERG tail currents recorded from stably transfected HEK293 cells（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.4.1.1.4）
83) F-96221-BM1, cetirizine, fexofenadine and desloratadine: *In vitro* effect on HERG current（Ikr）expressed in human embryonic kidney（HEK） cells（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.4.1.1.5）

84) Activity of the compound F-96221-BM intravenously administered on the electrocardiogram of anaesthetised guinea pig（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.4.1.2.1）

85) Cardiovascular effects of the antihistamine compound F-96221-BM, after oral administration in conscious dogs using telemetry（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.4.1.2.2）

86) Cardiovascular safety pharmacology study with F-96221-BM1 in telemetrised Beagle dogs（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.4.1.2.3）

87) Evaluation of the effect of F-96221-BM1 on the modified Irwin Screen Test in the rat（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.4.2.1）

88) F-96221-BM: Pharmacological safety. Effect on the exploratory activity (Hole Board Test) in the mouse（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.4.2.2）

89) F-96221-BM: Effect on motor co-ordination（Rota-Rod Assay）in the mouse（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.4.2.3）

90) F-96221-BM: Pharmacological safety. Effect on the spontaneous motor activity in the mouse（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.4.2.4.1）

91) F-96221-BM: Pharmacological safety. Effect on the spontaneous motor activity in the rat（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.4.2.4.2）

92) F-96221-BM. Effect against the convulsions induced by pentamethylentetrazole in the mouse（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.4.2.5.1）

93) F-96221-BM: Effect against the convulsions induced by maximal electric shock in the mouse（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.4.2.5.2）

94) F-96221-BM: Effect on narcosis induced by diazepam in the mouse（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.4.2.6.1）

95) F-96221-BM: Effect on narcosis induced by ethanol in the mouse（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.4.2.6.2）

96) F-96221-BM: Effect on narcosis induced by pentobarbital in the mouse（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.4.2.6.3）

97) F-96221-BM: Pharmacological safety: Effect on the rectal temperature of the normothermic rat（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.4.2.7）

98) Respiratory parameters monitoring following a single dose administration of F-96221-BM1 in rats（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.4.3.1）

99) F-96221-BM: Effect on gastric secretion in the rat. Comparative study with Cetirizine, Fexofenadine and Famotidine（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.4.4.1）

100) Activity of the compound F-96221-BM on the intestinal motility. Propulsion of activated carbon in the mouse（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.4.4.2）

101) Membrane stabilising activity of the compound F-96221-BM. Rat erythrocytes submitted to hypotonic haemolysis（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.4.5.1）

102) F-96221-BM: Effect on the alloxan-induced hyperglycemia in the mouse. Interaction study with insulin（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.5.1.1）

103) F-96221-BM: Effect on rat blood coagulation parameters. Interaction study with warfarin（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.5.1.2）

104) Acute oral toxicity of F-96221-BM in rats（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.6.2.2.1）

105) Acute oral toxicity of F-96221-BM in mice（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.6.2.1.1）

106) Acute oral toxicity of F-96221-BM（Batch 3600J25）in mice（ビラノア錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.6.2.1.2）

107) 28-day subacute oral toxicity of F-96221-BM in rats（ビラノア錠：2016年9月28日承認、CTD 2.6.6.3.2.2）
108) Toxicity in Beagle dogs with repeated oral administration for 28 days（ビラノア錠：2016年9月28日承認、CTD 2.6.6.3.2.2）
109) F-96221-BM1: 13-week repeated dose oral toxicity（feeding） study in the CD-1 mouse（ビラノア錠：2016年9月28日承認、CTD 2.6.6.3.1.2）
110) 13-week oral toxicity study in rats with a 6-week recovery period（ビラノア錠：2016年9月28日承認、CTD 2.6.6.3.2.4）
111) 13-week toxicity study in Beagle dogs with repeated oral administration and a 4-week recovery period（ビラノア錠：2016年9月28日承認、CTD 2.6.6.3.3.3）
112) 26-week oral toxicity study in rats with a 6-week recovery period（ビラノア錠：2016年9月28日承認、CTD 2.6.6.3.2.5）
113) Toxicity in Beagle dogs with repeated administration for 52 weeks and an 8-week recovery period: oral administration（ビラノア錠：2016年9月28日承認、CTD 2.6.6.3.3.4）
114) Bacterial reverse mutation test in Salmonella typhimurium：Ames test（ビラノア錠：2016年9月28日承認、CTD 2.6.6.4.1.1）
115) Study of reverse mutation in S. typhimurium（Ames test）for Bilastine（ビラノア錠：2016年9月28日承認、CTD 2.6.6.4.1.2）
116) *In vitro* chromosome aberration assay in human lymphocytes（ビラノア錠：2016年9月28日承認、CTD 2.6.6.4.1.3）
117) Micronucleus test（ビラノア錠：2016年9月28日承認、CTD 2.6.6.4.2.1）
118) F-96221-BM1: 104-week oncogenicity（feeding）study in the CD-1 mouse（ビラノア錠：2016年9月28日承認、CTD 2.6.6.4.1.1）
119) F-96221-BM1: 104-week oncogenicity（feeding）study in the Wistar rat（ビラノア錠：2016年9月28日承認、CTD 2.6.6.4.1.2）
120) Study of fertility and early embryonic development in rats by oral administration（ビラノア錠：2016年9月28日承認、CTD 2.6.6.6.1.1）
121) Study for effects on pre- and postnatal development, including maternal function in rats by oral administration（ビラノア錠：2016年9月28日承認、CTD 2.6.6.6.3.1）
122) Teratogeny study in rats（ビラノア錠：2016年9月28日承認、CTD 2.6.6.6.2.1）
123) Preliminary study of effects on embryofetal toxicity in rabbits: Dose range finding（ビラノア錠 承認年月日：2016年9月28日、CTD 2.6.6.6.2.2）
124) Study for effects on embryofetal toxicity in rabbits by oral administration（ビラノア錠：2016年9月28日承認、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

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

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

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) ビラスチン錠 20mg「EP」

I. 粉砕操作

方法：ビラスチン錠 20mg「EP」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：

ビラスチン錠 20mg「EP」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

ビラスチン錠 20mg「EP」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

ビラスチン錠 20mg「EP」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

II. 粉砕品（粗粒状）の安定性

方法：ビラスチン錠 20mg「EP」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

2) ビラスチン OD 錠 20mg「EP」

I. 粉砕操作

方法：ビラスチン OD 錠 20mg「EP」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：

ビラスチン OD 錠 20mg「EP」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

ビラスチン OD 錠 20mg「EP」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

II. 粉砕品の安定性

方法：ビラスチン OD 錠 20mg「EP」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

注）

・本データは、上記条件下における結果であり、他の条件下における安定性を保証するものではありません。

・製品を加工することによって生じる有効性の変化・副作用の発現等は検討しておりません。

・製品を加工する行為は PL 法の対象となり、その製造物責任は加工した医療関係者に帰することとなります。

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

1) ビラスチン錠 20mg「EP」

I. 崩壊性及び懸濁性

方法：ビラスチン錠 20mg「EP」1 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
ビラスチン錠 20mg「EP」	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

2) ビラスチン OD 錠「EP」

I. 崩壊性及び懸濁性

方法：ビラスチン OD 錠 20mg「EP」1 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
ビラスチン OD 錠 20mg「EP」	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

注）

・懸濁溶液を経管チューブにて投与することは、適用外使用になります。また、その場合の体内動態データはありません。

・本データは、懸濁溶液の経管チューブを用いての使用における「効果・安全性・品質」を保証するものではありません。

・製品を加工する行為は PL 法の対象となり、その製造物責任は加工した医療関係者に帰することとなります。

2. その他の関連資料

＜患者向け資材＞

・オーソライズド・ジェネリック医薬品（AG）をご存じですか？

・読めばわかる！「オーソライズド・ジェネリック（AG）」

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
第一三共エスファ株式会社　お客様相談室
〒103-0027 東京都中央区日本橋 2-13-12
TEL:0120-100-601

BILIF32610
2026 年 10 月改訂