

アレルギー性疾患治療剤

処方箋医薬品^{注)}

ピラスチン口腔内崩壊錠

ビラスチンOD錠20mg「トーウ」

BILASTINE OD TABLETS 20mg "TOWA"

貯 法：室温保存

有効期間：3年

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号	30800AMX00030
販売開始	—

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

3. 組成・性状

3.1 組成

1錠中の 有効成分	ピラスチン 20mg
添加剤	D-マンニトール、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、軽質無水ケイ酸、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、香料、その他3成分

3.2 製剤の性状

性状・剤形	白色の口腔内崩壍錠		
本体表示	20 ピラスチン OD トーウ		
外形	表 	裏 	側面
直径(mm)	7.5		
厚さ(mm)	3.4		
質量(mg)	150		

4. 効能又は効果

○アレルギー性鼻炎

○蕁麻疹

○皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒

6. 用法及び用量

通常、成人にはピラスチンとして1回20mgを1日1回空腹時に経口投与する。

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 中等度 ($30 \leq GFR < 50 \text{mL/min}/1.73\text{m}^2$) 又は重度 ($GFR < 30 \text{mL/min}/1.73\text{m}^2$) 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]

9.5 妊婦

妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

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

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。

9.8 高齢者

一般的に生理機能が低下していることが多い、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]

10. 相互作用

ピラスチンはP糖蛋白の基質である¹⁾。

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、16.7.3参考]	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。

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。

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）

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	口渴、下痢、腹痛	胃不快感、口内乾燥、消化不良、胃炎、悪心
循環器		右脚プロック、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

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。

14. 適用上の注意

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。

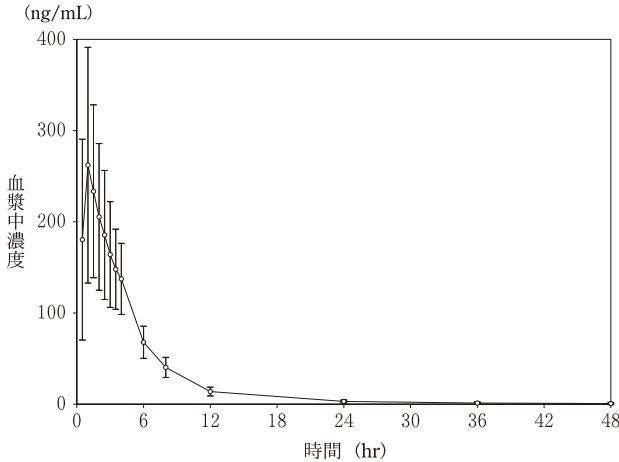
14.1.2 本剤は舌の上にのせ唾液を浸潤させ、崩壊後唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

健康成人男性20例にピラスチン錠20mgを空腹時単回経口投与したとき、血漿中濃度は速やかに上昇し、投与後1.00時間で最高血漿中濃度277.86ng/mLに到達した後、消失半減期10.54時間で消失した。²⁾ピラスチンの薬物動態は10mg、20mg及び50mgの用量^{注1)}で線形性を示した。反復投与による蓄積はなかった。³⁾^{注1)}本剤の承認用量は1回20mg、1日1回である。



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

ピラスチン錠20mg単回経口投与時の薬物速度論的パラメータ

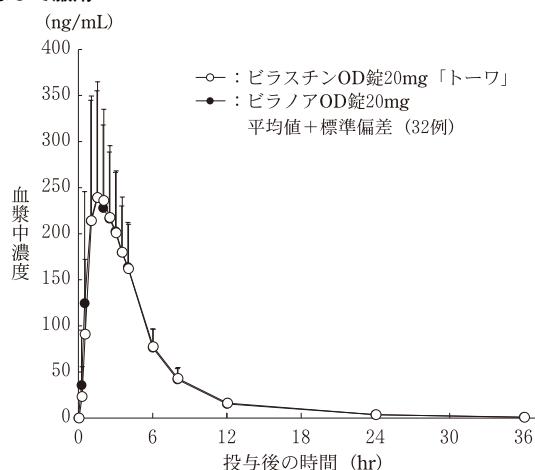
投与量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-inf} (ng · hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
20	277.86 (117.40)	1.00 (0.5-2.5)	1296.45 ^a (368.26)	10.54 ^a (5.50)

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

16.1.2 生物学的同等性試験

ピラスチンOD錠20mg「トーワ」とピラノアOD錠20mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（ピラスチンとして20mg）健康成人男子に絶食単回経口投与（水なしで服用及び水で服用）して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 C_{max} ）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、いずれも $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。⁴⁾

(1)水なしで服用



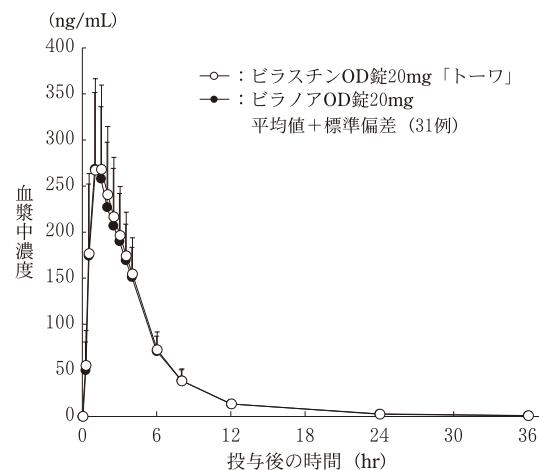
薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC_{0-36} (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ピラスチンOD錠20mg 「トーワ」	1346±355	279.3±118.2	1.66±0.69	5.67±1.69
ピラノアOD錠20mg	1349±359	284.9±106.9	1.72±0.85	5.83±1.36

平均値土標準偏差（32例）

血漿中濃度並びにAUC、 C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(2)水で服用



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC_{0-36} (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ピラスチンOD錠20mg 「トーワ」	1356±319	295.5±87.6	1.36±0.49	5.44±1.51
ピラノアOD錠20mg	1333±268	286.3±82.1	1.36±0.58	6.08±1.42

平均値土標準偏差（31例）

血漿中濃度並びにAUC、 C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性20例にクロスオーバー法で空腹時及び食後（高脂肪食）にピラスチン錠20mgを単回経口投与したとき空腹時に比べ食後投与時の C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ約60%及び約40%低下した。²⁾

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

ピラスチンの *in vitro* ヒト血漿蛋白結合率は0.2~1μg/mLの濃度範囲において、84.22~90.04%であった。⁵⁾

16.3.2 脳内への移行

健康成人（12例）を対象に、ピラスチン錠20mg、ヒドロキシジン及びプラセボを二重盲検、クロスオーバーでそれぞれ単回投与し、脳への移行性を検討した結果、ピラスチンによる大脳皮質のヒスタミンH₁受容体の占拠は認めなかった（外国人データ）。⁶⁾ [17.3.1参照]

16.4 代謝

健康成人男性6例に¹⁴C-ピラスチン20mgを単回経口投与したとき、ピラスチンはほとんど代謝されなかった（外国人データ）。^{7), 8)}

16.5 排泄

健康成人男性9例にピラスチン錠20mgを空腹時単回経口投与したとき、投与後72時間までの尿中ピラスチンの平均累積排泄率は47.3%であった。³⁾

健康成人男性6例に¹⁴C-ピラスチン20mgを単回経口投与したとき、放射能は投与後7日までに尿中に33.1%、糞中に67.0%が排泄された。ピラスチンは、尿中に28.31%、糞中に66.53%が未変化体で排泄された（外国人データ）。^{7), 8)} [9.8参考]

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

成人の腎機能障害患者にピラスチン錠20mgを単回経口投与したとき、重度の腎機能障害患者におけるピラスチンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} は健康成人に比べそれぞれ1.6倍及び2.3倍高かった（外国人データ）。⁹⁾ [9.2.1 参照]

腎機能障害患者にピラスチン錠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/1.73m ²)]	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-inf} (ng · hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
正常 (GFR>80)	144.0 (57.8)	1.5 (1.0-3.0)	737.4 (260.8)	9.26 (2.79)
軽度低下 (50≤GFR≤80)	172.1 (45.0)	1.5 (0.5-3.0)	967.4 (140.2)	15.08 (7.66)
中等度低下 (30≤GFR<50)	271.1 (30.4)	2.25 (1.0-2.5)	1384.2 (263.2)	10.47 (2.34)
重度低下 (GFR<30)	228.8 (81.8)	1.5 (0.5-3.0)	1708.5 (699.0)	18.39 (11.40)

各6例の平均値（標準偏差）、 t_{max} は中央値（最小値-最大値）

16.6.2 高齢者

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を単回経口投与したとき、若齢男性と高齢男性ではビラスチンのC_{max}及びAUC_{0-inf}に差はなかった。若齢女性と高齢女性ではビラスチンのC_{max}は若齢女性が1.7倍高かったが、AUC_{0-inf}に差はなかった（外国人データ）。¹⁰⁾

16.7 薬物相互作用

ビラスチンは有機アニオン輸送ポリペプチドOATP1A2の基質である。¹¹⁾

16.7.1 エリスロマイシン

健康成人24例にビラスチン錠20mg1日1回とエリスロマイシン500mg1日3回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AUC₀₋₂₄はそれぞれ約2.9倍及び約1.9倍に上昇した（外国人データ）。¹¹⁾ [10.2参照]

16.7.2 ケトコナゾール

健康成人24例にビラスチン錠20mg1日1回とケトコナゾール²⁾400mg1日1回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AUC₀₋₂₄はそれぞれ約2.6倍及び約2倍に上昇した（外国人データ）。¹²⁾

16.7.3 ジルチアゼム

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-inf}はそれぞれ約1.5倍及び約1.3倍に上昇した（外国人データ）。¹³⁾ [10.2参照]

16.7.4 グレープフルーツジュース

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-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（外国人データ）。¹⁴⁾
注2) 経口剤は国内未承認。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

（アレルギー性鼻炎）

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした二重盲検比較試験において、ビラスチン錠20mg（1日1回）、フェキソフェナジン塩酸塩120mg（1回60mg1日2回）又はプラセボを2週間経口投与した。主要評価項目である「総合鼻症状スコア（鼻汁、くしゃみ発作、鼻閉、鼻内うそ痒感）の期間平均変化量^{a)}」は、ビラスチン錠20mg1日1回投与によりプラセボに対して有意な減少を示した。

通年性アレルギー性鼻炎を対象とした比較試験成績

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

解析対象：FAS、平均値土標準偏差、〔 〕：95%信頼区間、欠測値の補完なし

a：ベースラインに対する投与Day 10～13の平均スコアの変化量

b：投与前4日間の平均スコア

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

ビラスチン錠20mg投与群の副作用発現率は2.0%（5/255例）であった。その内訳は傾眠0.8%（2/255例）、下痢、鼻乾燥及び円形脱毛症が各0.4%（1/255例）であった。^{15), 16)}

（尋麻疹）

17.1.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

国内試験において、慢性尋麻疹患者を対象とした二重盲検比較試験において、ビラスチン錠20mg（1日1回）、ビラスチン錠10mg（1日1回）²³⁾又はプラセボを2週間経口投与した。主要評価項目である「総合症状スコア（発斑、かゆみ）の期間平均変化量^{a)}」は、ビラスチン錠20mg1日1回投与によりプラセボに対して有意な減少を示した。

慢性尋麻疹を対象とした比較試験成績

投与群	症例数	ベースライン ^{b)}	Day 8～14	変化量 ^{a)}	プラセボとの差 ^{c)}
ビラスチン錠20mg群	100	4.54±0.89	1.52±1.36	-3.02±1.63	-1.52 [-1.89～-1.15]
プラセボ群	95	4.49±0.95	3.02±1.32	-1.47±1.24	p値：<0.001

解析対象：FAS、平均値土標準偏差、〔 〕：95%信頼区間、欠測値の補完なし

a：ベースラインに対する投与Day 8～14の平均スコアの変化量

b：投与前4日間の平均スコア

c：投与群、ベースラインを説明変数とした線形モデル

ビラスチン錠20mg投与群の副作用発現率は2.0%（2/101例）であった。その内訳は血中ビリルビン増加及び頭痛が各1.0%（1/101例）であった。^{17), 18)}

（皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚うそ痒症）に伴ううそ痒）

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚うそ痒症）に伴ううそ痒患者を対象に実施した非盲検長期投与試験（52週間投与）において、ビラスチン錠20mg1日1回投与した結果（116例）、かゆみスコアは投与早期からベースラインに比べて減少し、52週まで持続した。

副作用発現率は2.5%（5/197例）であった。その内訳は傾眠1.0%（2/197例）、AST増加、γ-GTP増加及び夜間頻尿が各0.5%（1/197例）であった。¹⁹⁾

17.3 その他

17.3.1 精神運動能に及ぼす影響

（1）健康成人（18例）を対象に、ビラスチン錠20mg、ビラスチン錠40mg^{注2)}、ヒドロキシジン及びプラセボを二重盲検、クロスオーバーでそれぞれ1日1回8日間反復投与し、ドライビング試験により自動車運転能に及ぼす影響を評価したとき、ビラスチン錠の自動車運転能に及ぼす影響はプラセボと有意な差を認めなかった（外国人データ）。²⁰⁾
[16.3.2参照]

（2）健康成人（20例）を対象に、ビラスチン錠20mg、ビラスチン錠40mg、ビラスチン錠80mg^{注2)}、ヒドロキシジン及びプラセボを二重盲検、クロスオーバーでそれぞれ1日1回7日間反復投与し、中枢神経系に及ぼす影響を評価した。客観的評価ではビラスチン錠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（外国人データ）。²¹⁾ [16.3.2参照]

17.3.2 心血管系へ及ぼす影響

健康成人（30例）を対象に、ビラスチン錠20mg、ビラスチン錠100mg^{注2)}、ビラスチン錠20mg+ケトコナゾール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^{a)}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（外国人データ）。²²⁾

a：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2) 本剤の承認用量は1回20mg、1日1回である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ビラスチンはヒスタミンH₁受容体拮抗作用及び抗アレルギー作用を示す。^{23), 24)}

18.2 ヒスタミンH₁受容体拮抗作用

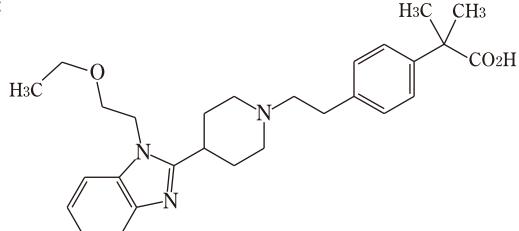
受容体結合試験において、ヒトのヒスタミンH₁受容体に拮抗作用（Ki値：64nmol/L）を示した（*in vitro*）。モルモット摘出回腸標本及び気管標本において、ヒスタミン誘発収縮をそれぞれ100nmol/Lと30nmol/Lより抑制した（*in vitro*）。経口投与による動物試験においては、ラット及びモルモットのヒスタミン誘発血管透過性亢進を抑制した。静脈内投与による動物試験においては、麻醉下モルモットのヒスタミン誘発気道収縮を抑制した。^{23), 24), 25)}

18.3 抗アレルギー作用

抗原感作したモルモットの摘出回腸標本において、抗原誘発収縮を抑制した（IC₅₀値：95.5nmol/L）（*in vitro*）。^{23), 24)}

19. 有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：ビラスチン（Bilastine）

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

分子式：C₂₈H₃₇N₃O₃

分子量：463.61

性状：白色の結晶性の粉末である。水又はエタノール（99.5）にほとんど溶けない。

22. 包装

100錠 [10錠×10：PTP]

500錠 [10錠×50：PTP]

23. 主要文献

- 1) ヒトOATP1B1, OATP1B3, OATP1A2, OATP2B1又はOCT1の基質としての検討（ビラノア錠：2016年9月28日承認、申請資料概要2.7.2.2）
- 2) 「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、申請資料概要2.7.1.2、2.7.6.1）
- 3) 「健康成人男性を対象とした臨床第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、申請資料概要2.7.2.2、2.7.6.5）
- 4) 社内資料：生物学的同等性試験
- 5) 血漿蛋白結合（ビラノア錠：2016年9月28日承認、申請資料概要2.6.4.4）
- 6) Farré M, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2014 ; 78(5) : 970-980
- 7) 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、申請資料概要2.7.2.2、2.7.6.7）
- 8) ¹⁴C標識体単回経口投与後のヒトマスバランスの検討（ビラノア錠：2016年9月28日承認、申請資料概要2.7.2.2）
- 9) 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、申請資料概要2.7.2.2、2.7.6.11）
- 10) 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、申請資料概要2.7.2.2、2.7.6.10）
- 11) 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、申請資料概要2.7.2.2、2.7.6.12）
- 12) 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、申請資料概要2.7.2.2、2.7.6.13）
- 13) A phase I, 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、申請資料概要2.7.2.2、2.7.6.14）
- 14) A phase I, 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、申請資料概要2.7.2.2、2.7.6.15）
- 15) Okubo K, et al. : Allergol Int. 2017 ; 66(1) : 97-105
- 16) 通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床第III相試験（ビラノア錠：2016年9月28日承認、申請資料概要2.7.6.24）
- 17) Hide M, et al. : Allergol Int. 2017 ; 66(2) : 317-325
- 18) 慢性蕁麻疹患者を対象とした臨床第II/III相試験（ビラノア錠：2016年9月28日承認、申請資料概要2.7.6.33）
- 19) Yagami A, et al. : J Dermatol. 2017 ; 44(4) : 375-385
- 20) Conen S, et al. : J Psychopharmacol. 2011 ; 25(11) : 1517-1523
- 21) García-Gea C, et al. : J Clin Psychopharmacol. 2008 ; 28(6) : 675-685
- 22) Tyl B, et al. : J Clin Pharmacol. 2012 ; 52(6) : 893-903
- 23) Corcóstegui R, et al. : Drugs R D. 2005 ; 6(6) : 371-384
- 24) Corcóstegui R, et al. : Drugs R D. 2006 ; 7(4) : 219-231
- 25) ヒスタミンH₁受容体拮抗作用（ビラノア錠：2016年9月28日承認、申請資料概要2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

東和薬品株式会社 学術部DIセンター
〒570-0081 大阪府守口市日吉町2丁目5番15号
TEL 0120-108-932 FAX 06-7177-7379

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号