

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 2013 に準拠して作成

選択的ヒスタミンH₁受容体拮抗・アレルギー性疾患治療剤
日本薬局方 **ベポタスチンベシル酸塩錠**

タリオン[®]錠5mg

タリオン[®]錠10mg

TALION[®] Tablets 5mg・Tablets 10mg

選択的ヒスタミンH₁受容体拮抗・アレルギー性疾患治療剤

タリオン[®]OD錠5mg

タリオン[®]OD錠10mg

TALION[®] OD Tablets 5mg・OD Tablets 10mg

(ベポタスチンベシル酸塩口腔内崩壊錠)

剤形	錠 5mg・錠 10mg：フィルムコーティング錠 OD 錠 5mg・OD 錠 10mg：素錠（口腔内崩壊錠）
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	錠 5mg：1 錠中 日局 ベポタスチンベシル酸塩 5mg 含有 錠 10mg：1 錠中 日局 ベポタスチンベシル酸塩 10mg 含有 OD 錠 5mg：1 錠中 日局 ベポタスチンベシル酸塩 5mg 含有 OD 錠 10mg：1 錠中 日局 ベポタスチンベシル酸塩 10mg 含有
一般名	和名：ベポタスチンベシル酸塩 洋名：bepotastine besilate
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・ 発売年月日	錠 5mg・錠 10mg 製造販売承認年月日：2008年3月28日（販売名変更に伴う再承認） 薬価基準収載年月日：2008年6月20日（変更銘柄名での収載日） 発売年月日：2000年10月12日 OD 錠 5mg・OD 錠 10mg 製造販売承認年月日：2007年3月14日 薬価基準収載年月日：2007年7月6日 発売年月日：2007年7月18日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	提携：宇部興産株式会社 製造販売元：田辺三菱製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター TEL：0120-753-280 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ http://medical.mt-pharma.co.jp/

本 IF は 2017 年 10 月改訂（錠・OD 錠）の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ
<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	6	VI. 薬効薬理に関する項目	23
1. 開発の経緯	6	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	23
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	6	2. 薬理作用	23
II. 名称に関する項目	8	VII. 薬物動態に関する項目	27
1. 販売名	8	1. 血中濃度の推移・測定法	27
2. 一般名	8	2. 薬物速度論的パラメータ	32
3. 構造式又は示性式	8	3. 吸収	32
4. 分子式及び分子量	8	4. 分布	33
5. 化学名（命名法）	9	5. 代謝	34
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	9	6. 排泄	35
7. CAS 登録番号	9	7. トランスポーターに関する情報	35
III. 有効成分に関する項目	10	8. 透析等による除去率	35
1. 物理化学的性質	10	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	36
2. 有効成分の各種条件下における安定性	11	1. 警告内容とその理由	36
3. 有効成分の確認試験法	11	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	36
4. 有効成分の定量法	11	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	36
IV. 製剤に関する項目	12	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	36
1. 剤形	12	5. 慎重投与内容とその理由	36
2. 製剤の組成	13	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	36
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	13	7. 相互作用	37
4. 製剤の各種条件下における安定性	13	8. 副作用	37
5. 調製法及び溶解後の安定性	15	9. 高齢者への投与	42
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	15	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	42
7. 溶出性	15	11. 小児等への投与	43
8. 生物学的試験法	15	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	43
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	15	13. 過量投与	43
10. 製剤中の有効成分の定量法	15	14. 適用上の注意	43
11. 力価	15	15. その他の注意	44
12. 混入する可能性のある夾雑物	15	16. その他	44
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	15	IX. 非臨床試験に関する項目	45
14. その他	15	1. 薬理試験	45
V. 治療に関する項目	16	2. 毒性試験	45
1. 効能又は効果	16		
2. 用法及び用量	16		
3. 臨床成績	16		

X. 管理的事項に関する項目	48
1. 規制区分.....	48
2. 有効期間又は使用期限.....	48
3. 貯法・保存条件.....	48
4. 薬剤取扱い上の注意点.....	48
5. 承認条件等.....	49
6. 包装.....	49
7. 容器の材質.....	49
8. 同一成分・同効薬.....	49
9. 国際誕生年月日.....	49
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	50
11. 薬価基準収載年月日.....	50
12. 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.....	50
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日 及びその内容.....	50
14. 再審査期間.....	50
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	50
16. 各種コード.....	51
17. 保険給付上の注意.....	51
X I. 文献	52
1. 引用文献.....	52
2. その他の参考文献.....	53
X II. 参考資料	54
1. 主な外国での発売状況.....	54
2. 海外における臨床支援情報.....	54
X III. 備考	55
その他の関連資料.....	55

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

タリオン錠は宇部興産（株）ならびに弊社の共同研究により創成された抗アレルギー剤である。本剤は非臨床試験において I 型アレルギー反応抑制作用（PCA, アナフィラキシー）、ヒスタミン拮抗作用、抗原刺激による好酸球浸潤の抑制作用、PAF 誘発好酸球浸潤の抑制作用、末梢血単核球からのインターロイキン-5 産生抑制作用を示し、さらに各種アレルギー性疾患モデルにおいて、優れた抗アレルギー作用が確認された。

そこで国内において 1991 年から臨床試験を開始し、臨床の有効性が認められ、2000 年 7 月に効能・効果をアレルギー性鼻炎としてタリオン錠（普通錠）が承認、10 月に発売された。また、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う痒痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚瘙癢症）の効能・効果については、2002 年 1 月に承認された。その後、2008 年 3 月に販売名変更により再承認され、同年 6 月に変更銘柄名で薬価収載された。

なお、タリオン錠（普通錠）について、5,169 例の使用成績調査、1,289 例の長期使用に対する特定使用成績調査（アレルギー性鼻炎）、1,552 例の小児に対する特定使用成績調査（アレルギー性鼻炎）、1 例の妊産婦に対する特定使用成績調査（使用成績調査から抽出して実施）及び製造販売後臨床試験（腎機能障害患者）を実施し、2006 年 10 月に再審査申請を行った結果、2010 年 6 月に薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

また、タリオン OD 錠は水なしで服用が可能な口腔内崩壊錠であり、2007 年 3 月に承認された。さらに、本剤を小児のアレルギー性鼻炎患者と痒痒性の皮膚疾患患者への治療に適正に使用できるようにすることは臨床的な意義が高いと考え、7 歳以上 15 歳以下の通年性アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験を実施し、2015 年 5 月に小児における効能・効果及び用法・用量が承認された。

なお、海外では、韓国において「多年性アレルギー性鼻炎、慢性蕁麻疹、皮膚疾患に伴った痒痒（湿疹、皮膚炎、皮膚瘙癢症、痒疹）」の効能・効果、インドネシアにおいて「蕁麻疹、アレルギー性鼻炎」の効能・効果、中国において「アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う痒痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚瘙癢症）」の効能・効果で、普通錠が承認されている（2015 年 4 月時点）。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) アレルギー性鼻炎の 3 大症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）を改善する。（「V. 治療に関する項目-3. (2)」参照）
- (2) 蕁麻疹の症状（痒痒、発斑）を改善する。（「V. 治療に関する項目-3. (2)」参照）
- (3) 皮膚疾患に伴う痒痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚瘙癢症）を改善する。（「V. 治療に関する項目-3. (2)」参照）
- (4) 高いヒスタミン H₁ 受容体選択性がある（*in vitro*）。（「VI. 薬効薬理に関する項目-2. (2)」参照）
- (5) ヒト末梢血単核球からの IL-5 産生抑制（*in vitro*）及び好酸球機能を抑制する（ラット、モルモット、マウス）。（「VI. 薬効薬理に関する項目-2. (2)」参照）
- (6) 普通錠の最高血漿中濃度到達時間は 1.2 時間であった（健康成人男子、ただし高齢者を除く）。（「VII. 薬物動態に関する項目-1. (3)」参照）

- (7) ヒスタミンイオントフォレーシス法及びスクラッチテストによる紅斑，膨疹反応や痒みに対し，服用後 30～60 分に抑制効果が発現する。（「VI. 薬効薬理に関する項目-2. (3)」参照）
- (8) OD錠は水なしで服用が可能な口腔内崩壊錠である。
- (9) 小児患者（7歳以上15歳以下）において，アレルギー性鼻炎及びアトピー性皮膚炎の諸症状を改善する。（「V. 治療に関する項目-3. (2)」参照）
- (10) 副作用（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目-8」参照）
- ＜成人＞
- 臨床試験（治験 [普通錠]）：総症例 1,446 例中，副作用が報告されたのは 137 例（9.5%）であった。
- 使用成績調査 [普通錠]（承認時～再審査期間終了時）：総症例 4,453 例中，副作用が報告されたのは 89 例（2.0%）であった。
- ＜小児＞
- 小児特定使用成績調査 [普通錠]：小児患者（5歳以上～15歳未満）1,316 例中，副作用が報告されたのは 14 例（1.1%）であった。
- 注）低出生体重児，新生児，乳児又は幼児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
- 臨床試験（治験 [普通錠]）：第Ⅲ相試験における小児患者（7歳以上15歳以下）615 例中，副作用が報告されたのは 14 例（2.3%）であった。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

タリオン錠 5mg
タリオン錠 10mg
タリオン OD錠 5mg
タリオン OD錠 10mg

(2) 洋名：

TALION Tablets 5mg
TALION Tablets 10mg
TALION OD Tablets 5mg
TALION OD Tablets 10mg

(3) 名称の由来：

ギリシア神話の美の三女神の一人 Thalia [花 (=鼻) の盛り] に由来

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)：

ベポタスチンベシル酸塩 (JAN)

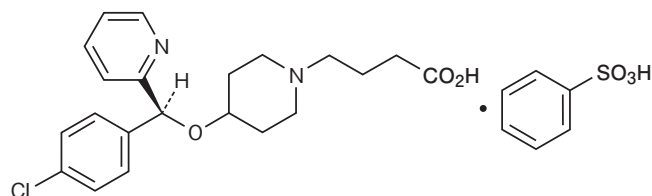
(2) 洋名 (命名法)：

bepotastine besilate (JAN)
bepotastine (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：C₂₁H₂₅ClN₂O₃・C₆H₆O₃S

分子量：547.06

5. 化学名 (命名法)

(*S*)-4-{4-[(4-Chlorophenyl)(pyridin-2-yl)methoxy]piperidin-1-yl}butanoic acid
monobenzenesulfonate (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験番号 : TAU-284

7. CAS 登録番号

190786-44-8

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～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性：

(20℃)

溶媒	本品 1g を溶かすのに要する溶媒量 (mL)	溶解性
酢酸 (100)	0.80	極めて溶けやすい
メタノール	4.1	溶けやすい
水	43	やや溶けにくい
エタノール (99.5)	77	やや溶けにくい
アセトニトリル	800	溶けにくい
ジエチルエーテル	> 12000	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性：

25℃, 33%RH～93%RH の保存条件で, 1～14 日間に渡って検討したが, いずれの条件においても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：159～163℃

(5) 酸塩基解離定数：

$pK_1=3.81$ (吸光度法)

$pK_2=4.23$ (滴定法)

$pK_3=9.27$ (滴定法)

(6) 分配係数：

20℃における 1-オクタノール・水系の分配係数は次のとおりである。

pH	2.0	3.0	4.0	5.0	6.0	7.0	8.0	9.0	10.0	11.0	12.0
分配係数	0.02	0.12	0.90	1.66	1.78	1.78	1.73	1.35	0.54	0.23	0.18

(7) その他の主な示性値：

旋光度：比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ は+ 5.7～+ 6.3° (乾燥後, 1.25g, メタノール, 25mL, 100mm) である。

pH : 1g を水 100mL に溶かした液の pH は約 3.8 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存方法	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃,60%RH	ガラス瓶 (開栓)	3年	変化なし	
加速試験	40℃,75%RH	ガラス瓶 (開栓)	6ヵ月	変化なし	
苛酷試験	温度	50℃	ガラス瓶 (開栓)	3ヵ月	変化なし
	湿度	25℃,90%RH	ガラス瓶 (開栓)	3ヵ月	変化なし
	光	白色蛍光灯	シャーレ (ポリ塩化ビニリデンフィルムで覆う)	120万 lx・hr	変化なし
		近紫外蛍光灯	シャーレ (ポリ塩化ビニリデンフィルムで覆う)	150W・hr/m ²	変化なし

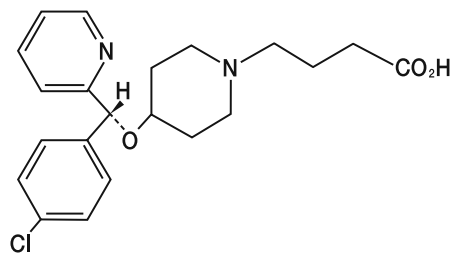
試験項目：性状，確認試験，旋光度，融点，純度試験，乾燥減量，
HPLC法によるベポタスチンベシル酸塩の定量，光学異性体の定量，含量

<強制分解による生成物>

本品の溶液状態 (pH2~12) の強制分解試験における光学異性化及び分解による生成物は次の2種類である。

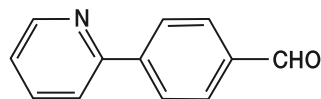
光学異性体 (R 体)

100℃，6時間の加熱で約0.7%生成



アルデヒド体

D65 蛍光灯 120 万 lx・hr の曝光で約 0.3% 生成



3. 有効成分の確認試験法

日局「ベポタスチンベシル酸塩」の確認試験による。

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)
- (3) 炎色反応試験 (2) を行うとき，緑色を呈する。
- (4) 塩化バリウム試液による沈殿反応

4. 有効成分の定量法

日局「ベポタスチンベシル酸塩」の定量法による。


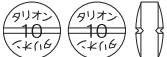
電位差滴定法 (0.1mol/L 過塩素酸)

IV. 製剤に関する項目


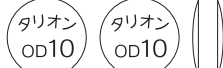
1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状 :

タリオン錠 :

販売名	タリオン錠 5mg	タリオン錠 10mg
剤形	フィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠 (割線入り)
色調	白色	白色
外形 サイズ (mm)		
	直径 : 6.1 厚さ : 2.7	直径 : 7.1 厚さ : 3.0
重さ (g)	0.084	0.125

タリオン OD 錠 :

販売名	タリオン OD 錠 5mg	タリオン OD 錠 10mg
剤形	素錠 (口腔内崩壊錠)	
色調	白色	
外形 サイズ (mm)		
	直径 : 7.0 厚さ : 3.55	直径 : 9.5 厚さ : 4.15
重さ (g)	0.150	0.300

(2) 製剤の物性 :

硬度

タリオン錠 5mg・10mg : 40N 以上

タリオン OD 錠 5mg : 30N 以上

タリオン OD 錠 10mg : 30N 以上

(3) 識別コード :

該当しない

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等 :

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量：

タリオン錠：

錠 5mg：1錠中 日局 ベポタスチンベシル酸塩 5mg 含有

錠 10mg：1錠中 日局 ベポタスチンベシル酸塩 10mg 含有

タリオン OD 錠：

OD 錠 5mg：1錠中 日局 ベポタスチンベシル酸塩 5mg 含有

OD 錠 10mg：1錠中 日局 ベポタスチンベシル酸塩 10mg 含有

(2) 添加物：

タリオン錠：ステアリン酸マグネシウム，セルロース，タルク，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，D-マンニトール

タリオン OD 錠：D-マンニトール，ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル，クロスカルメロースナトリウム，二酸化ケイ素，アスパルテーム，フマル酸ステアリルナトリウム，L-メントール，ハッカ油

(3) その他：

該当しない

3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

<タリオン錠 5mg>

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	25°C,60%RH		PTP +アルミニウム袋+紙箱	4年2ヵ月	変化なし
加速試験*2	40°C,75%RH		PTP +アルミニウム袋	6ヵ月	変化なし
苛酷試験*2	温度	50°C	ガラス瓶（開栓）	3ヵ月	類縁物質（規格なし）のわずかな増加が認められた。
	湿度	25°C,86%RH	ガラス瓶（開栓）	3ヵ月	水分（規格なし）の増加及び硬度（規格なし）の低下が認められた。
		40°C,75%RH	ガラス瓶（開栓）	3ヵ月	変化なし
	光	D65 蛍光ランプ	シャーレ（ポリ塩化ビニリデンフィルムで覆う）	120万 lx・hr	変化なし

*1.試験項目：性状，確認試験，溶出試験，含量

*2.試験項目：性状，確認試験，硬度，水分，含量均一性試験，溶出試験，分解物の検索，含量

IV. 製剤に関する項目

<タリオン錠 10mg >

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	25℃,60%RH		PTP + アルミニウム袋 + 紙箱	4年2ヵ月	変化なし
			ガラス瓶 + 紙箱	4年2ヵ月	変化なし
加速試験*2	40℃,75%RH		PTP + アルミニウム袋	6ヵ月	変化なし
			ガラス瓶	6ヵ月	変化なし
苛酷試験*2	温度	50℃	ガラス瓶 (開栓)	3ヵ月	類縁物質 (規格なし) のわずかな増加が認められた。
	湿度	25℃,86%RH	ガラス瓶 (開栓)	3ヵ月	水分 (規格なし) の増加及び硬度 (規格なし) の低下が認められた。
		40℃,75%RH	ガラス瓶 (開栓)	3ヵ月	変化なし
	光	D65 蛍光ランプ	シャーレ (ポリ塩化ビニリデンフィルムで覆う)	120万 lx・hr	変化なし

*1.試験項目：性状，確認試験，溶出試験，含量

*2.試験項目：性状，確認試験，硬度，水分，含量均一性試験，溶出試験，分解物の検索，含量

<タリオン OD 錠 5mg >

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃,60%RH		PTP + 乾燥剤 / アルミニウム袋	3年	変化なし
加速試験	40℃,75%RH		PTP + 乾燥剤 / アルミニウム袋	6ヵ月	変化なし
苛酷試験	温度	50℃	ガラス瓶 (開栓)	2ヵ月	規格の範囲内で類縁物質のわずかな増加及び I-メントール (規格なし) の減少が認められた。
	湿度	25℃,86%RH	ガラス瓶 (開栓)	2ヵ月	硬度 (規格なし) の低下及び I-メントール (規格なし) の減少が認められた。
	温湿度	40℃,75%RH	ガラス瓶 (開栓)	2ヵ月	規格の範囲内で類縁物質のわずかな増加及び I-メントール (規格なし) の減少が認められた。
	光	D65 ランプ	シャーレ (開放)	120万 lx・hr	I-メントール (規格なし) の減少が認められた。

試験項目：性状，確認試験，純度試験 類縁物質，崩壊性，溶出性，定量法 (含量)，硬度，水分，I-メントール

<タリオン OD 錠 10mg >

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃,60%RH		PTP + 乾燥剤 / アルミニウム袋	3年	変化なし
加速試験	40℃,75%RH		PTP + 乾燥剤 / アルミニウム袋	6ヵ月	変化なし
苛酷試験	温度	50℃	ガラス瓶 (開栓)	2ヵ月	規格の範囲内で類縁物質のわずかな増加及び I-メントール (規格なし) の減少が認められた。
	湿度	25℃,86%RH	ガラス瓶 (開栓)	2ヵ月	硬度 (規格なし) の低下及び I-メントール (規格なし) の減少が認められた。
	温湿度	40℃,75%RH	ガラス瓶 (開栓)	2ヵ月	規格の範囲内で類縁物質のわずかな増加及び I-メントール (規格なし) の減少が認められた。
	光	D65 ランプ	シャーレ (開放)	120万 lx・hr	I-メントール (規格なし) の減少が認められた。

試験項目：性状，確認試験，純度試験 類縁物質，崩壊性，溶出性，定量法 (含量)，硬度，水分，I-メントール

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性

タリオン錠：日局「ベポタスチンベシル酸塩錠」の溶出試験による。すなわち、試験液に水 900mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行うとき、30 分間の溶出率は 85%以上である。

タリオン OD 錠：日局一般試験法「溶出試験法（パドル法）」による。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

タリオン錠：日局「ベポタスチンベシル酸塩錠」の確認試験による。
紫外可視吸光度測定法

タリオン OD 錠：紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

タリオン錠：日局「ベポタスチンベシル酸塩錠」の定量法による。
液体クロマトグラフィー

内標準溶液：パラオキシ安息香酸エチルのアセトニトリル溶液（1→4500）

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：260nm）

タリオン OD 錠：液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

特になし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

<成人>

アレルギー性鼻炎，蕁麻疹，皮膚疾患に伴う瘙癢（湿疹・皮膚炎，痒疹，皮膚瘙癢症）

<小児>

アレルギー性鼻炎，蕁麻疹，皮膚疾患（湿疹・皮膚炎，皮膚瘙癢症）に伴う瘙癢

2. 用法及び用量

<成人>

通常，成人にはベポタスチンベシル酸塩として1回10mgを1日2回経口投与する。

なお，年齢，症状により適宜増減する。

<小児>

通常，7歳以上の小児にはベポタスチンベシル酸塩として1回10mgを1日2回経口投与する。

OD錠

<用法・用量に関連する使用上の注意>

本剤は口腔内で速やかに崩壊することから唾液のみ（水なし）でも服用可能であるが，口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため，崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

<小児>（2015年5月小児の効能・効果及び用法・用量追加）

Phase・試験名	試験デザイン	対象	概要 (主要評価項目/投与期間)
第Ⅰ相 生物学的同等性試験*1 (試験①)	単回投与，ランダム化，非盲検，2剤2期クロスオーバー，単施設	健康成人男性	薬物動態，安全性/単回（2期）
第Ⅱ相 探索的試験*1 (試験②)	反復投与，非盲検，多施設共同試験	小児通年性アレルギー性鼻炎患者 (4～15歳)	有効性（鼻症状の症状別スコア変化量，鼻腔所見の症状別スコア変化量，その他），安全性，薬物動態/2週間
第Ⅲ相 検証的試験*2 (試験③)	ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，多施設共同試験	小児通年性アレルギー性鼻炎患者 (7～15歳)	有効性（鼻の3主徴（くしゃみ発作，鼻汁，鼻閉）合計スコアの変化量），安全性，薬物動態/2週間
第Ⅲ相 検証的試験*2 (試験④)	ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，多施設共同試験	小児通年性アレルギー性鼻炎患者 (7～15歳)	有効性（鼻の3主徴（くしゃみ発作，鼻汁，鼻閉）合計スコアの変化量），安全性/2週間
第Ⅲ相 検証的試験*2 (試験⑤)	ランダム化，二重盲検，実薬対照，並行群間比較，多施設共同試験	小児アトピー性皮膚炎患者 (7～15歳)	有効性（瘙癢スコアの変化量），安全性，薬物動態/2週間

Phase・試験名	試験デザイン	対象	概要 (主要評価項目/投与期間)
第Ⅲ相 長期投与試験*2 (試験⑥)	非盲検, 長期投与, 非対照, 多施設共同試験	小児通年性アレルギー性鼻炎患者 (7~15歳)	有効性(鼻の3主徴(くしゃみ発作, 鼻汁, 鼻閉)合計スコアの変化量等), 安全性/12週間

*1: 参考資料, *2: 評価資料

(2) 臨床効果:

<成人>

1) アレルギー性鼻炎^{1~3)}

アレルギー性鼻炎を対象とした二重盲検比較試験を含む臨床試験の最終全般改善度(中等度改善以上)は, 63.6%(126/198)であった。

- 1) 馬場 駿吉 他: 臨床医薬 1997; 13 (5): 1217-1235
- 2) 馬場 駿吉 他: 臨床医薬 1997; 13 (5): 1259-1286
- 3) 馬場 駿吉 他: 臨床医薬 1997; 13 (5): 1307-1335

2) 蕁麻疹^{4~7)}

慢性蕁麻疹を対象とした臨床試験(プラセボを対照薬とした二重盲検比較試験は除く)の最終全般改善度(中等度改善以上)は, 76.4%(191/250)であった。

また, プラセボを対照とした慢性蕁麻疹の二重盲検比較試験において, ベポスタチンベンシル酸塩はプラセボと比較し痒痒及び発斑の症状スコアを有意に減少させた。

症状	薬剤群	例数	投与前日		最終投与时		変化量		検定 (無制約 LSD 法)
			平均値	標準誤差	平均値	標準誤差	平均値	標準誤差	
痒痒	10mg×2	55	2.75	0.091	1.13	0.122	-1.62	0.141	p < 0.0001
	プラセボ	54	2.70	0.086	2.56	0.120	-0.15	0.133	
発斑	10mg×2	55	2.33	0.064	0.84	0.118	-1.49	0.124	p < 0.0001
	プラセボ	54	2.30	0.063	1.83	0.114	-0.46	0.111	

- 4) 石橋 康正 他: 臨床医薬 1997; 13 (5): 1199-1215
- 5) 石橋 康正 他: 臨床医薬 1997; 13 (5): 1237-1257
- 6) 石橋 康正 他: 臨床医薬 1997; 13 (5): 1287-1306
- 7) 川島 眞 他: 臨床医薬 2002; 18 (4): 501-519

3) 皮膚疾患に伴う痒痒(湿疹・皮膚炎, 痒痒, 皮膚痒痒症)⁸⁾

湿疹・皮膚炎, 痒痒, 皮膚痒痒症を対象とした一般臨床試験の最終全般改善度(中等度改善以上)は, 全体で64.7%(119/184)で, 疾患群別では湿疹・皮膚炎群63.1%(65/103), 痒痒群73.2%(30/41), 皮膚痒痒症60.0%(24/40)であった。

- 8) 石橋 康正 他: 臨床医薬 1997; 13 (5): 1383-1400

<小児>

1) アレルギー性鼻炎〔試験④, ⑥〕^{9,10)}

小児(7~15歳)を対象とした投与2週間の二重盲検比較試験において, 本剤20mg/日(1回10mg, 1日2回)群及びプラセボ群における鼻の3主徴(くしゃみ発作, 鼻汁, 鼻閉)合計スコア(最終評価時)のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)は, それぞれ -1.587 ± 1.332 及び -1.102 ± 1.462 であり, 共分散分析(投与群を因子, 投与前スコアを共変量)の結果, 本剤20mg/日のプラセボに対する優越性が検証された(p<0.001)。また, 小児(7~15歳)の投与12週間の長期投与試験(非盲検)にお

V. 治療に関する項目

いて、本剤 20mg/日（1回 10mg, 1日 2回）の鼻の 3 主徴（くしゃみ発作, 鼻汁, 鼻閉）合計スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は投与 2 週時 -0.943 ± 1.549 , 投与 4 週時 -1.388 ± 1.465 , 投与 12 週時 -1.451 ± 1.707 であった。

9) 田辺三菱製薬（株）：小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした検証的試験 [2013]（社内資料）

10) 大久保公裕 他：アレルギー・免疫 2015 ; 22 (4) : 578-589

2) アトピー性皮膚炎〔試験⑤〕¹¹⁾

小児（7～15 歳）を対象とした投与 2 週間の二重盲検比較試験において、本剤 20mg/日（1回 10mg, 1日 2回）群及びケトチフェンフマル酸塩群における痒痒スコア（最終評価時）のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、それぞれ -0.674 ± 0.723 及び -0.634 ± 0.762 であり、共分散分析（投与群を因子, 投与前スコアを共変量）の結果、本剤 20mg/日のケトチフェンフマル酸塩ドライシロップに対する非劣性が検証された（スコア変化量の調整済平均値の群間差の 95%信頼区間上限が 0.4 以下）。

11) 川島 眞 他：臨床医薬 2015 ; 31 (3) : 235-251

(3) 臨床薬理試験：

<成人>

健康成人男子 16 名に対してベポタスチンベシル酸塩 2.5～40mg を単回投与した結果、血圧, 脈拍数, 心電図所見, 自覚症状, 血液・血液生化学的検査及び尿検査等に問題となる所見は認められなかった。また、健康成人男子 8 名に対して 1回 20mg, 1日 2回の 7 日間連続投与した結果も単回投与と同様の結果であった¹²⁾。

注) 本剤の承認されている用法・用量はベポタスチンベシル酸塩として 1回 10mg, 1日 2回経口投与である。

12) 横田 秀雄 他：臨床医薬 1997 ; 13 (5) : 1137-1153

(4) 探索的試験：

<成人>

1) アレルギー性鼻炎

通年性鼻アレルギー患者 72 名を対象に本剤 1回 2.5mg, 5mg もしくは 10mg のいずれかを 1日 2回, 4 週間投与した結果、1回 5mg から 10mg の用量で有用性があると判断された¹⁾。

注) 本剤の承認されている用法・用量はベポタスチンベシル酸塩として 1回 10mg, 1日 2回経口投与である。

1) 馬場 駿吉 他：臨床医薬 1997 ; 13 (5) : 1217-1235

2) 蕁麻疹

慢性蕁麻疹患者 108 名を対象に本剤 1回 2.5mg, 5mg もしくは 10mg のいずれかを 1日 2回, 2 週間投与した結果、1回 10mg の投与で高い改善率を示した⁴⁾。

注) 本剤の承認されている用法・用量はベポタスチンベシル酸塩として 1回 10mg, 1日 2回経口投与である。

4) 石橋 康正 他：臨床医薬 1997 ; 13 (5) : 1199-1215

(5) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

<成人>

① アレルギー性鼻炎

通年性鼻アレルギー患者 276 名を対象に二重盲検法にて本剤 1 回 5mg, 10mg, 20mg の 3 用量を 1 日 2 回, 4 週間投与した結果, 本剤の通年性鼻アレルギーに対する用法・用量は 1 回 10mg, 1 日 2 回投与が妥当であると判断された²⁾。

注) 本剤の承認されている用法・用量はベポタスチンベシル酸塩として 1 回 10mg, 1 日 2 回経口投与である。

2) 馬場 駿吉 他：臨床医薬 1997；13 (5)：1259-1286

② 蕁麻疹

慢性蕁麻疹患者 296 名を対象に二重盲検法にて本剤 1 回 5mg, 10mg, 20mg の 3 用量を 1 日 2 回, 2 週間投与した結果, 本剤の慢性蕁麻疹に対する用法・用量は 1 回 10mg, 1 日 2 回投与が妥当であると判断された⁵⁾。

注) 本剤の承認されている用法・用量はベポタスチンベシル酸塩として 1 回 10mg, 1 日 2 回経口投与である。

5) 石橋 康正 他：臨床医薬 1997；13 (5)：1237-1257

<小児>

① アレルギー性鼻炎〔試験③〕¹³⁾

通年性アレルギー性鼻炎患者 (7~15 歳) 490 名を対象に二重盲検法にて本剤 1 回 5mg, 10mg を 1 日 2 回, 2 週間投与した結果, 投与量に応じた血漿中未変化体濃度の上昇が認められ, トラフ値付近では各投与群でほぼ一定の血漿中未変化体濃度が得られた。

注) 本剤の承認されている用法・用量はベポタスチンベシル酸塩として 1 回 10mg, 1 日 2 回経口投与である。

13) 田辺三菱製薬 (株)：小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした検証的試験 [2011] (社内資料)

2) 比較試験：

<成人>

① アレルギー性鼻炎

アレルギー性鼻炎に対する二重盲検比較試験で, 本剤の有用性が認められた³⁾。

3) 馬場 駿吉 他：臨床医薬 1997；13 (5)：1307-1335

② 蕁麻疹

慢性蕁麻疹に対するプラセボを対照薬とした二重盲検比較試験で, 本剤の有用性が認められた⁷⁾。(「V. 治療に関する項目-3. (2)」参照)

7) 川島 眞 他：臨床医薬 2002；18 (4)：501-519

<小児>

① アレルギー性鼻炎〔試験④〕

通年性アレルギー性鼻炎患者 (7~15 歳) に対するプラセボを対照薬とした二重盲検比較試験で, プラセボに対する優越性が検証された⁹⁾。(「V. 治療に関する項目-3. (2)」参照)

9) 田辺三菱製薬 (株)：小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした検証的試験 [2013] (社内資料)

V. 治療に関する項目

② アトピー性皮膚炎〔試験⑤〕

アトピー性皮膚炎患者（7～15歳）に対するケトチフェンフマル酸塩を対照薬とした二重盲検比較試験で、ケトチフェンフマル酸塩に対する非劣性が検証された¹¹⁾。
〔V. 治療に関する項目-3. (2)〕参照

11) 川島 眞 他：臨床医薬 2015；31 (3)：235-251

3) 安全性試験：

<成人>

① アレルギー性鼻炎

通年性鼻アレルギー患者 67 名を対象に本剤 1 回 10mg，1 日 2 回，12～24 週間投与した結果，経時的な効果の低下は認められず，安全性・有効性が確認された¹⁴⁾。

14) 馬場 駿吉 他：臨床医薬 1997；13 (5)：1361-1382

② 蕁麻疹

慢性蕁麻疹患者 94 名を対象に本剤 1 回 10mg，1 日 2 回，12 週間投与した結果，経時的な効果の低下は認められず，安全性・有効性が確認された¹⁵⁾。

15) 石橋 康正 他：臨床医薬 1997；13 (5)：1337-1359

③ 眠気及び精神運動能に対する影響^{7, 16)}

1) プラセボを対照薬とした慢性蕁麻疹の二重盲検群間比較試験において，本剤投与群〔20mg/日〕（55 例）の眠気の副作用発現頻度は，プラセボ投与群（54 例）と同程度であった。

2) 健康成人男子を対象に連続加算テストによる精神運動機能に及ぼす影響を検討した結果，本剤投与群の正答数の変化率はプラセボ投与群と有意差がなく，精神運動機能に対する影響は認められなかった。

7) 川島 眞 他：臨床医薬 2002；18 (4)：501-519

16) 石橋 康正 他：臨床医薬 1997；13 (5)：1187-1197

<小児>

① アレルギー性鼻炎〔試験⑥〕

通年性アレルギー性鼻炎患者（7～15歳）58 名を対象に本剤 1 回 10mg，1 日 2 回，12 週間投与した結果，経時的な効果の低下は認められず，安全性・有効性が確認された¹⁰⁾。

10) 大久保公裕 他：アレルギー・免疫 2015；22 (4)：578-589

② 眠気及び精神運動能に対する影響〔試験③～⑥〕^{9～11, 13)}

1) 小児（7～15歳）を対象とした 4 試験の統合解析の結果，眠気の副作用発現頻度はプラセボ群で 0.3%（1/395），本剤 20mg/日投与群で 0.8%（5/615）であった。

9) 田辺三菱製薬（株）：小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした検証的試験〔2013〕（社内資料）

10) 大久保公裕 他：アレルギー・免疫 2015；22 (4)：578-589

11) 川島 眞 他：臨床医薬 2015；31 (3)：235-251

13) 田辺三菱製薬（株）：小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした検証的試験〔2011〕（社内資料）

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）：

<成人>

[使用成績調査]

① アレルギー性鼻炎

2000年10月～2003年9月の3年間にわたり本剤の使用成績調査を実施した。全国の医療機関451施設より調査症例数3,205例を収集し、安全性解析対象症例は2,796例、有効性解析対象症例は2,766例であった。

副作用は2,796例中42例（1.50%）に認められ、その主なものは「傾眠」、「倦怠感」、「口渇」、「頭痛」、「発疹」などであり、いずれの副作用も重篤なものはなかった。有効性については「ほぼ満足」以上の有効率は91.3%であった¹⁷⁾。

17)馬場 廣太郎：新薬と臨牀 2007；56（2）：120-143

② 蕁麻疹，皮膚疾患に伴う痒痒（湿疹・皮膚炎，痒疹，皮膚痒痒症）

2002年3月～2004年2月の2年間にわたり本剤の使用成績調査を実施した。全国の医療機関314施設より調査症例数1,964例を収集し、安全性解析対象症例は1,657例、有効性解析対象症例は1,650例であった。副作用は1,657例中47例（2.84%）に認められ、その主なものは「傾眠」、「上腹部痛」、「悪心」、「浮動性めまい」などであり、いずれの副作用も重篤なものはなかった。

有効性については「ほぼ満足」以上の有効率は「蕁麻疹」が84.3%、「皮膚疾患に伴う痒痒」が92.7%、全体の有効率は89.9%であった¹⁸⁾。

18)川島 眞：新薬と臨牀 2007；56（8）：1281-1295

[特定使用成績調査（長期投与）]

使用成績調査の中から本剤での治療が継続された患者を対象に、長期使用に関する特定使用成績調査を2004年3月まで行った。調査症例数1,289例を収集し、安全性解析対象症例は1,153例、有効性解析対象症例は1,146例であった。

副作用は1,153例中8例（0.69%）に認められ、長期使用時に特異的にみられる副作用はなかった。

有効性については「ほぼ満足」以上の有効率は96.8%であった¹⁷⁾。

17)馬場 廣太郎：新薬と臨牀 2007；56（2）：120-143

[製造販売後臨床試験（腎機能障害患者）]

腎機能障害患者を対象とした製造販売後臨床試験を実施した。

結果については、「VII. 薬物動態に関する項目-1. (3)」の項参照。

<小児>

[特定使用成績調査（小児）]

小児を対象とした特定使用成績調査（2001年7月～2002年3月）を50施設で実施し、総症例数1,552例（安全性解析対象症例1,316例、有効性解析対象症例1,309例）を収集した。本調査の有効性については、調査担当医師が投与開始から終了時

V. 治療に関する項目

までの患者の自覚症状ならびに他覚症状の変化を考慮して、「満足」「ほぼ満足」「不満」の3段階で評価した。その結果「満足」45.4% (594例/1,309例)、「ほぼ満足」44.1% (577例/1,309例)であった。副作用発現率は1.1% (14例/1,316例)、主な副作用は「眠気」、「口渇」、「蕁麻疹」であった¹⁹⁾。

副作用の詳細は「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目-8. (4)」の項参照。

19)馬場 駿吉：臨床医薬 2002；18 (12)：1371-1387

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要：

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

オロパタジン塩酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、セチリジン塩酸塩、レボセチリジン塩酸塩、エバスチン、アゼラスチン塩酸塩、エピナスチン塩酸塩、エメダスチンフマル酸塩、オキサトミド、ケトチフェンフマル酸塩、ロラタジン等のヒスタミン H_1 受容体拮抗剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

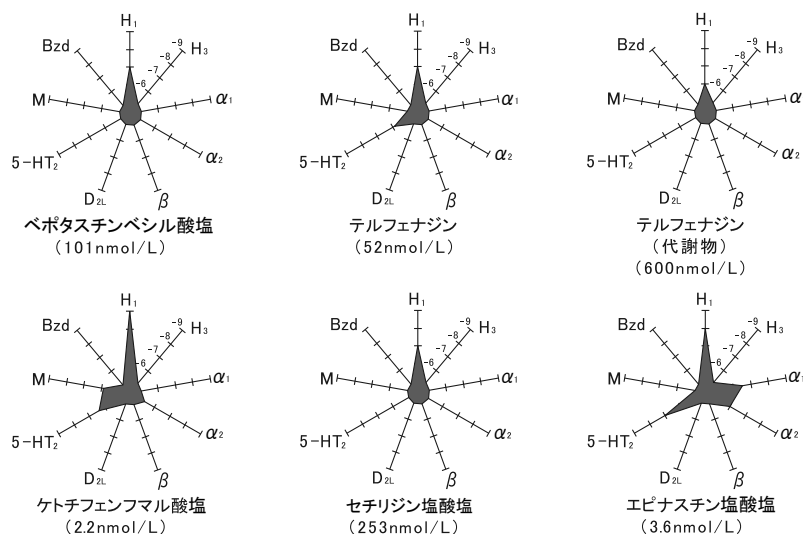
ベポタスチンベシル酸塩はアレルギー性鼻炎及び慢性蕁麻疹などで主なアレルギー反応として考えられている I 型アレルギー反応の抑制作用（ラット，モルモット）と，アレルギー性炎症において特有益に認められる炎症部位への好酸球浸潤の抑制作用（ラット，モルモット，マウス）をあわせ持つ。その機序は血管透過性亢進及び平滑筋収縮に関与するヒスタミンに対する拮抗作用，ならびに好酸球機能の活性化に関与するインターロイキン-5 の産生抑制作用と考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) 抗ヒスタミン作用

① ヒスタミン H_1 受容体選択性

ベポタスチンベシル酸塩は $[^3H]$ pyrilamine をリガンドとして用いたヒスタミン H_1 受容体に対する結合阻害実験で強い結合阻害作用を示し，その IC_{50} 値は約 100nmol/L であった。またヒスタミン H_1 受容体以外の 38 種類の受容体あるいはイオンチャンネルに対する結合阻害活性を $10\mu\text{mol/L}$ あるいは $3\mu\text{g/mL}$ までの範囲で検討したところシグマ受容体に対してのみ結合阻害活性を示したが，その強さは $3\mu\text{g/mL}$ （ベポタスチンベシル酸塩として $5.5\mu\text{mol/L}$ ）55%の結合阻害活性にすぎなかった²⁰⁾。

ベポタスチンベシル酸塩とその類薬の受容体結合阻害作用 (IC_{50})

VI. 薬効薬理に関する項目

H₁ : Histamine H₁, H₃ : Histamine H₃, α₁ : Adrenergic α₁, α₂ : Adrenergic α₂,
β : Adrenergic β, D_{2L} : Dopamine D_{2L}, 5-HT₂ : Serotonin 2,

M : Muscarinic, Bzd : Benzodiazepine

カッコ内の数値はヒスタミン H₁ 受容体に対する 50%阻害濃度を示す。

グラフは各種受容体に対する 50%阻害濃度の対数値を示した。50%阻害濃度が 10μmol/L 以上のものについては 10μmol/L (グラフ上では-5) として表示した。

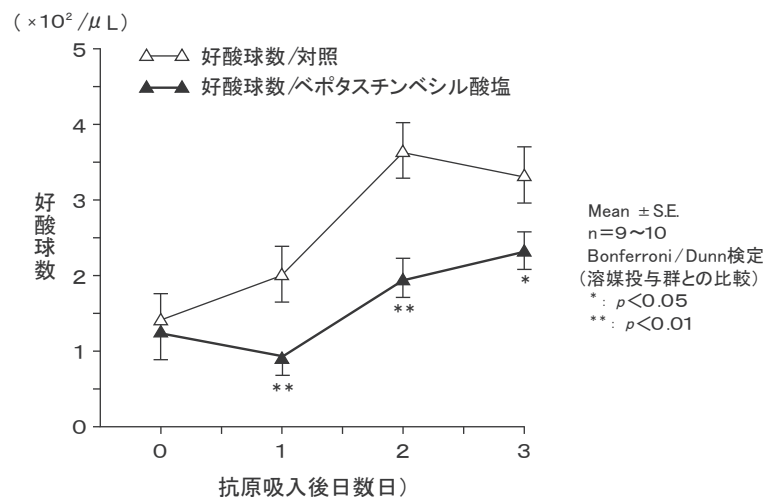
② ヒスタミン拮抗作用

ベポタスチンベシル酸塩はラットならびにモルモットのヒスタミン誘発皮膚反応を、それぞれ 0.1mg/kg 及び 0.03mg/kg の経口投与で抑制し^{21, 22)}、麻酔犬におけるヒスタミンによる気道狭窄を 10μg/kg の十二指腸内投与及び 3μg/kg の静脈内投与で抑制した²³⁾。また、モルモットの摘出平滑筋 (気管支, 回腸) のヒスタミンによる収縮も抑制した²²⁾。

2) 好酸球に対する作用

ベポタスチンベシル酸塩は感作モルモットに抗原を吸入した際に生じる気道内好酸球浸潤を 1mg/kg の経口投与で、感作マウスに抗原を吸入した際に生じる気道内好酸球浸潤と末梢血中好酸球増多を 10mg/kg の反復経口投与でそれぞれ抑制した²⁴⁾。また、血小板活性化因子 (platelet-activating factor) 吸入によるモルモット気道内好酸球浸潤及び PAF 胸腔内投与によるラット胸腔内好酸球浸潤をそれぞれ 1 及び 10mg/kg の経口投与で抑制した²⁵⁾。

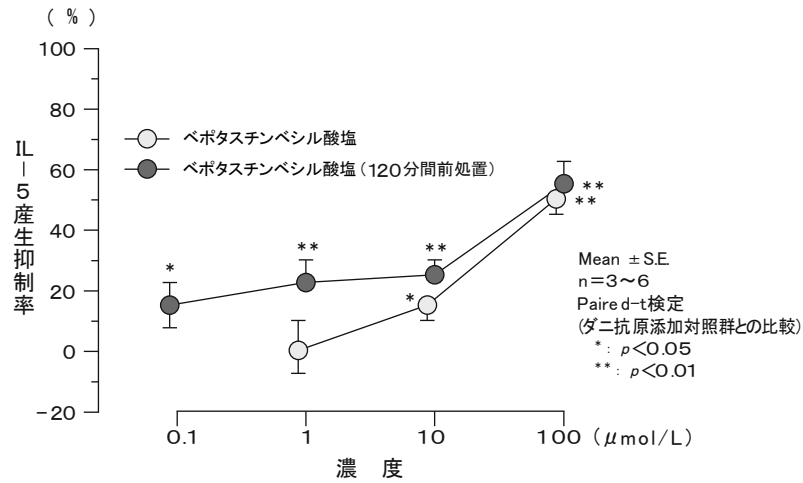
マウスにおける抗原誘発末梢血好酸球増多抑制作用



3) サイトカインの産生に対する作用

ベポタスチンベシル酸塩はヒト末梢血単核球からのインターロイキン-5 (IL-5) の産生を 10⁻⁵mol/L で抑制し、その作用はプレインキュベーションを行うことにより 10⁻⁷mol/L においても発現した²⁶⁾。

抗原刺激によるヒト末梢血単核球からの IL-5 産生抑制作用

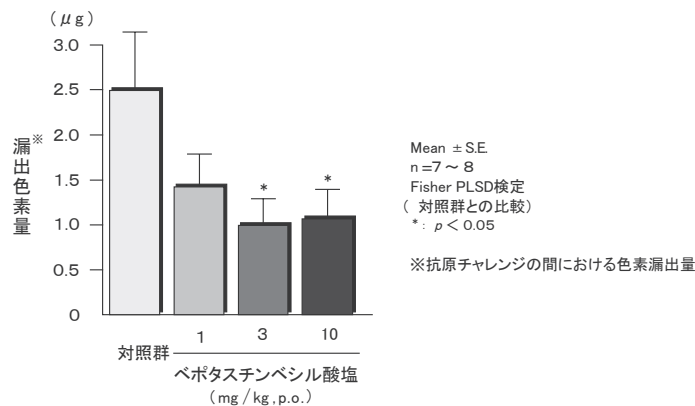


4) アレルギー疾患モデルに対する作用

ベポタスチンベシル酸塩は皮膚における I 型アレルギー反応モデルであるラットならびにモルモットの受身皮膚アナフィラキシー (passive cutaneous anaphylaxis : PCA) 反応を、共に 1mg/kg の経口投与で有意に抑制し、呼吸器系の I 型アレルギー反応のモデルであるモルモットの抗原誘発気道狭窄反応ならびにアナフィラキシー性ショックをそれぞれ 0.3mg/kg の経口投与で抑制した^{21, 22)}。

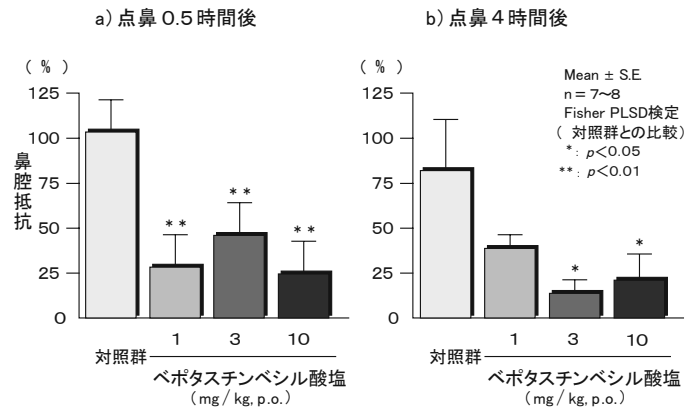
さらに、アレルギー性鼻炎モデルを用いた検討において、ベポタスチンベシル酸塩はラットの抗原誘発鼻粘膜血管透過性亢進を 3 及び 10mg/kg の経口投与で、モルモットのヒスタミン点鼻による鼻腔抵抗上昇を 0.03~1mg/kg の経口投与で有意に抑制した。また、感作モルモットに抗原を点鼻することにより誘導される二相性の鼻腔抵抗上昇に対して、1, 3 及び 10mg/kg の経口投与で即時相を、3 及び 10mg/kg の経口投与で遅発相をそれぞれ抑制した。一方、モルモットの喘息モデルを用いた検討においても抗原反復吸入により誘導される二相性の気道抵抗上昇に対して、経口投与したベポタスチンベシル酸塩は即時相を 0.1, 0.3 及び 1mg/kg で、遅発相を 1mg/kg で抑制した。また、気道反応性の亢進を 1 及び 10mg/kg の経口投与で抑制した²⁷⁾。

ラットにおける抗原誘発鼻粘膜血管透過性亢進に対する抑制作用



VI. 薬効薬理に関する項目

モルモットにおける抗原誘発鼻腔抵抗上昇抑制作用（用量依存性）



(3) 作用発現時間・持続時間：

① 作用発現時間：

スギ花粉症患者 3 人を被験者として、ヒスタミンイオントフォーシス法及びスクラッチテストで紅斑，膨疹，痒みを誘発し，ベポタスチンベシル酸塩 10mg を経口投与 30 分後及び 60 分後の各々の反応を投与前と比較した。紅斑及び膨疹は面積で，痒みは 10 点法にて評価した。その結果，内服 30 分後にヒスタミンイオントフォーシス法及びスクラッチテストを行うと，紅斑，膨疹，痒みはいずれも抑制される傾向にあり，内服 1 時間後のヒスタミン投与ではその傾向はより顕著となった。紅斑は内服 30 分後に膨疹と痒みは 60 分後に有意な抑制が観察された²⁸⁾。

② 作用持続時間：

健康成人男子を対象としたヒスタミン誘発皮内反応試験において，ベポタスチンベシル酸塩 5, 10mg の経口投与で，膨疹及び紅斑を用量依存的に抑制し，投与後 12 時間においてもプラセボに比し有意に抑制した¹⁶⁾。

<参考>動物でのデータ

ラットにおいて抗原投与 1 時間前にベポタスチンベシル酸塩の 0.01, 0.1 及び 1mg/kg を単回経口投与したところ，PCA 反応は 1mg/kg で有意に抑制された。また，ベポタスチンベシル酸塩 3mg/kg を単回投与した後の PCA 反応抑制作用は投与 4 時間後まで持続した²¹⁾。（「VI. 薬効薬理に関する項目-2. (2). 4」参照）

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間：

「VII. 薬物動態に関する項目-1. (3)」の項参照。

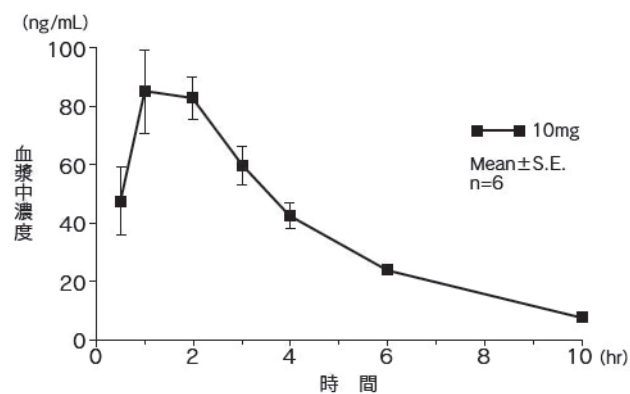
(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

1) 普通錠：

(単回投与)

健康成人男子 6 名にベポタスチンベシル酸塩 10mg [普通錠] を単回経口投与したときの血漿中ベポタスチン濃度は、下図のように変化し、約 1.2 時間で最高血中濃度に達した後¹²⁾、 $t_{1/2}$ 2.4 時間で一相性に血漿中から消失した。

なお、本剤は 2.5~40mg^{注)} の投与範囲で薬物動態の線形性は確認されている¹²⁾。



Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
1.2±0.2	101.3±3.5	2.4±0.1	438.6±29.1

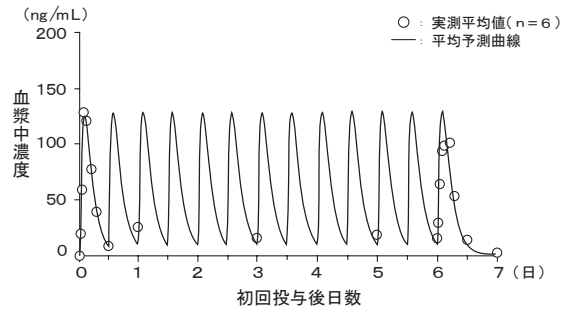
(平均値±標準誤差, n = 6)

注) 本剤の承認されている用法・用量はベポタスチンベシル酸塩として 1 回 10mg, 1 日 2 回経口投与である。

(反復投与)

健康成人男子 6 名にベポタスチンベシル酸塩 20mg [普通錠]^{注)} を 1 日 2 回 7 日間 (最終日は 1 回) 反復経口投与したときの血漿中ベポタスチン濃度は下図のように変化した。本剤は 1 日 2 回反復投与によってその体内動態に蓄積性を示唆する変化は認めなかった²⁹⁾。

VII. 薬物動態に関する項目



	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
初回投与	2.5±0.5	138.8±10.0	2.3±0.1	711.5±19.4
最終投与	3.7±0.6	138.4±9.6	2.4±0.1	821.3±38.8

(平均値±標準誤差, n = 6)

注) 本剤の承認されている用法・用量はベポタスチンベシル酸塩として1回10mg, 1日2回経口投与である。

(腎機能障害患者)

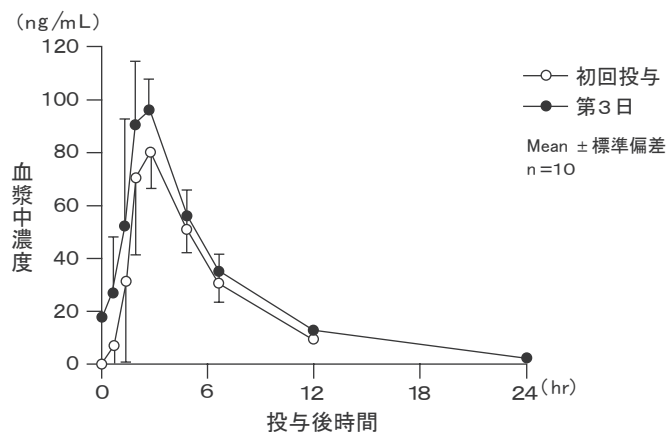
腎機能障害患者 (クレアチンクリアランス 6~70mL/min) にベポタスチンベシル酸塩 5mg [普通錠] を単回経口投与した場合, 腎機能正常者に比べ腎機能低下に伴い最高血漿中濃度は若干の上昇がみられ, AUCは明らかに上昇した。腎機能障害患者に反復経口投与したときの定常状態における最高血漿中濃度は腎機能正常者に比べ1.2~1.8倍に増加することが予測された³⁰⁾。

腎機能障害患者の分類 (クレアチンクリアランス)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
腎機能正常者 (n=5) (> 70mL/min)	1.2±0.4	55.1±16.8	2.9±0.5	241.1±50.6
軽度腎機能障害患者 (n=5) (51~70mL/min)	1.0±0.0	61.0±10.8	3.1±0.6	304.0±61.7
中等度又は高度 腎機能障害患者 (n=6) (6~50mL/min)	3.3±1.0	66.3±7.7	8.5±3.6	969.1±398.3

(平均値±標準偏差)

(高齢者)

65歳以上の健康高齢者男子10名にベポタスチンベシル酸塩10mg [普通錠] を1日2回3日間 (最終日は1回) 反復経口投与したときの血漿中ベポタスチン濃度は下図のように変化した³¹⁾。



健康成人男子との比較では、高齢者では C_{max} と AUC が約 1.5 倍となり、 $t_{1/2}$ にわずかな延長がみられた。高齢者の尿中排泄率は健康成人男子と大差ないものの腎クリアランスがやや低下していることから、加齢による腎機能の低下が一因と考えられる³²⁾。

投与		Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CLr (mL/min)	尿中排泄率 (%)
高齢者*1	初回	2.8±0.3	82.9±4.4	486.0±21.9	2.9±0.1	183.6±10.7	---
	最終(第3日)	2.3±0.2	103.8±4.2	636.1±29.5	3.2±0.2	174.4±12.9	74.0±2.3
健康成人男子*2	初回	2.5±0.5	69.4±5.0	355.8±9.7	2.3±0.1	242.8±8.9	---
	最終(第7日)	3.7±0.6	69.2±4.8	410.7±19.4	2.4±0.1	272.9±15.5	80.7±0.9

(平均値±標準誤差, *1: n=10, *2: n=6, 健康成人男子については用量補正後の値を示す。)

(アレルギー性鼻炎患者)

通年性鼻アレルギー患者 6 名において、反復投与時 (ベポタスチンベシル酸塩 10mg [普通錠], 1 日 2 回 4~5 週目) の血漿中ベポタスチン濃度は健康成人男子の予測濃度推移曲線とほぼ一致したことから、患者においても健康成人男子と同様の体内動態を示すと考えられる³³⁾。

(小児患者)

7~15 歳の通年性アレルギー性鼻炎患者及びアトピー性皮膚炎患者にベポタスチンベシル酸塩 10mg [普通錠] を 1 日 2 回 2 週間反復投与した時の投与後 1~3 時間及び投与後 9~11 時間の血漿中ベポタスチン濃度は以下のとおりである³⁴⁾。

	通年性アレルギー性鼻炎患者		アトピー性皮膚炎患者
	C _{1-3hr} *1	C _{9-11hr} *2	C _{9-11hr} *2
平均値±標準偏差 (例数)	92.0±56.1 (62)	8.2±4.0 (43)	8.3±4.1 (106)

*1: 投与 1 週時点, *2: 投与 2 週時点 (ng/mL)

また、7~15 歳の通年性アレルギー性鼻炎患者 (ベポタスチンベシル酸塩 5mg 若しくは 10mg [普通錠] を 1 日 2 回 2 週間反復投与) の C_{max} 付近 (C_{1-3hr}) 及びトラフ値付近 (C_{9-11hr}) と、健康成人男性 (ベポタスチンベシル酸塩 5mg 若しくは 10mg [普通錠] を単回経口投与) の C_{max} 及びトラフ値付近 (C_{9hr}, C_{10hr}) の血漿中ベポタスチン濃度は以下のとおりであり、いずれの投与量においても同程度の値であった³⁵⁾。

C_{max} 付近における血漿中ベポタスチン濃度

	小児患者	健康成人
	C _{1-3hr} *	C _{max}
5mg/回投与 (例数)	54.7±31.1 (50)	51.4±9.7 (20)
10mg/回投与 (例数)	92.0±56.1 (62)	89.1±17.3 (43)

*投与 1 週時点 (平均値±標準偏差, ng/mL)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

トラフ値付近における血漿中ベポタスチン濃度

	小児患者		健康成人	
	C _{9-11hr} * ¹	C _{9-11hr} * ²	C _{9hr}	C _{10hr}
5mg/回投与 (例数)	4.1±1.8 (31)	5.2±4.7 (30)	5.4±1.6 (20)	3.9±1.1 (20)
10mg/回投与 (例数)	9.4±4.9 (40)	8.2±4.0 (43)	—	7.3±2.3 (43)

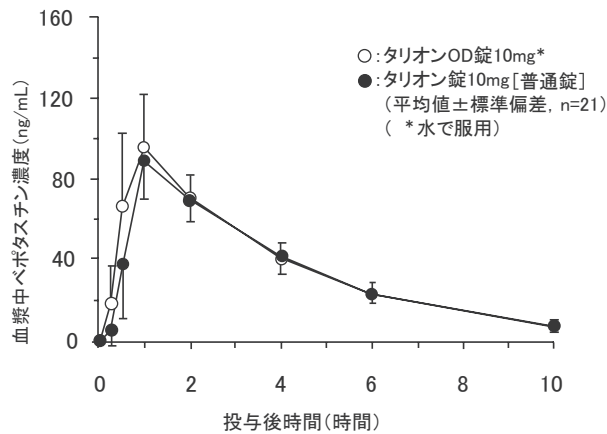
*1: 投与1週時点, *2: 投与2週時点

(平均値±標準偏差, ng/mL)

2) 口腔内崩壊錠 [OD 錠]:

(OD 錠 [従前処方品] と普通錠の生物学的同等性)

健康成人男子にタリオン OD 錠 10mg [従前処方品] とタリオン錠 10mg [普通錠] を単回経口投与した時、血漿中ベポタスチン濃度は以下のとおりであり、タリオン OD 錠 10mg は、タリオン錠 10mg [普通錠] と生物学的に同等であることが確認された。



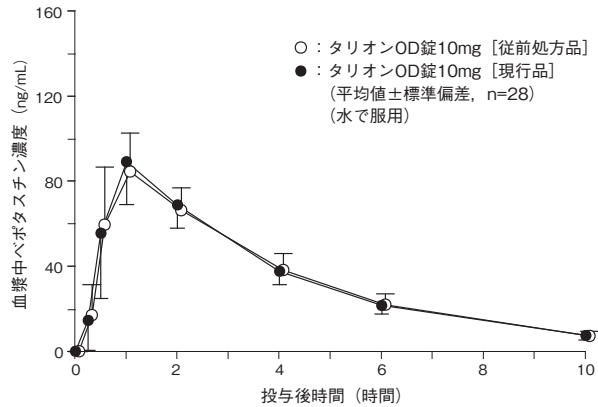
投与製剤	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-10hr} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
タリオン OD 錠 10mg*	1.0±0.4	98.1±24.2	369.4±58.5	2.5±0.3
タリオン錠 10mg [普通錠]	1.1±0.4	91.1±16.5	351.9±48.1	2.4±0.3

(平均値±標準偏差, n=21)
(*水で服用)

(現行品^{注)} と従前処方品の生物学的同等性)

健康成人男子にタリオン OD 錠 10mg の現行品^{注)} と従前処方品を単回経口投与した時、血漿中ベポタスチン濃度は以下のとおりであり、タリオン OD 錠 10mg の現行品^{注)} は従前処方品と生物学的に同等であることが確認された³⁵⁾。

注) 現行品は、従前処方品から添加物の一部を変更している。



投与製剤	Tmax* (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0→10hr} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
タリオン OD 錠 10mg [従前処方品]	1.00 [0.50-2.00]	86.0±17.6	346.0±61.1	2.49±0.26
タリオン OD 錠 10mg [現行品]	1.00 [0.50-2.00]	90.5±19.2	348.7±59.4	2.54±0.33

(平均値±標準偏差, n=28, * : 中央値 [最小値-最大値])
(水で服用)

(4) 中毒域 :

該当資料なし

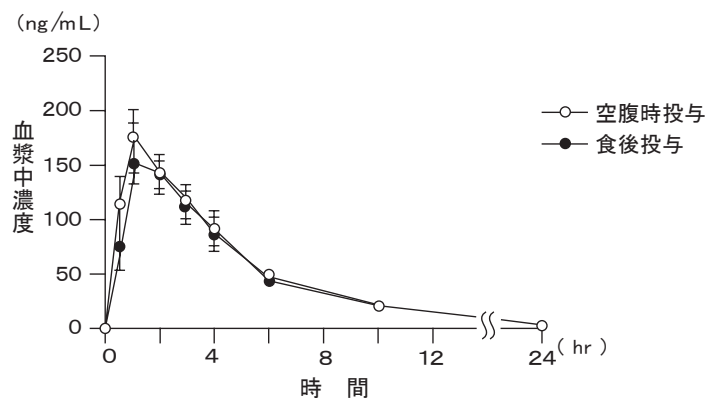
(5) 食事・併用薬の影響 :

(食事の影響)

健康成人男子 6 名にベポタスチンベシル酸塩 20mg [普通錠] を空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中ベポタスチン濃度は下図のように変化した。空腹時投与と食後投与時の血中濃度推移はほぼ類似していた¹²⁾。

AUC_{0-24hr} が食事により有意に低下したが、その低下率は 7% であり、他のパラメータに食事の影響はみられなかった。

注) 本剤の承認されている用法・用量はベポタスチンベシル酸塩として 1 回 10mg, 1 日 2 回経口投与である。



	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0→24} (ng・hr/mL)
空腹時投与	1.5±0.3	199.5±13.1	2.3±0.1	879.7±60.6
食後投与	1.7±0.3	179.2±19.3	2.4±0.1	819.9±57.8**

** : 空腹時に比べて有意差あり (F-検定, p<0.01)
(平均値±標準誤差, n= 6)

VII. 薬物動態に関する項目

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因：

日本人を対象とした小児患者（通年性アレルギー性鼻炎，アトピー性皮膚炎）及び健康成人の国内臨床試験での血漿中ベポタスチン濃度データを用い，母集団薬物動態解析を実施した結果，小児患者の見かけの全身クリアランス（CL/F）及び見かけの中心コンパートメントの分布容積（Vc/F）は，低体重の小児患者で小さくなることが示された³⁴⁾。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法：

健康成人男子に本剤〔普通錠〕を単回経口投与した際の血漿中未変化体濃度推移は1-コンパートメントモデルで表すことができた³⁶⁾。

(2) 吸収速度定数：

〔普通錠〕

健康成人男子に本剤を単回経口投与したときのKaは 5.10hr^{-1} と推定された³⁶⁾。

(3) バイオアベイラビリティ：

〔普通錠〕

健康成人男子に本剤を単回経口投与したときの尿中排泄率からバイオアベイラビリティは約82%と推定された¹²⁾。

(4) 消失速度定数：

〔普通錠〕

健康成人男子に本剤を単回経口投与したときのKeは 0.31hr^{-1} と推定された³⁶⁾。

(5) クリアランス：

〔普通錠〕

健康成人男子に本剤を単回経口投与したときの見かけの全身クリアランス（CL/F）は 27.9L/hr と推定された³⁶⁾。

(6) 分布容積：

〔普通錠〕

健康成人男子に本剤を単回経口投与したときの見かけの中心コンパートメントの分布容積（Vc/F）は89.4Lと推定された³⁶⁾。

(7) 血漿蛋白結合率：

〔普通錠〕

健康成人男子に本剤を単回経口投与したときの投与1及び2時間後の血漿蛋白結合率は55.9及び55.0%であった³⁷⁾。

3. 吸収

健康成人男子にベポタスチンベシル酸塩を単回経口投与時あるいは1日2回7日間反復経口投与した際に，尿中に未変化体として投与量の約80%が排泄されている。従って，本剤はヒトにおいて経口投与後，約80%が消化管から速やかに吸収されているものと考えられる^{12, 29)}。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

ベポタスチンベシル酸塩 3mg/kg を雄ラットに静脈内投与した結果、投与 8 時間までの脳内及び血漿中の AUC の比は 0.069 であった³⁸⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

妊娠 12 日のラット (¹⁴C-ベポタスチン 3mg/kg を経口投与) において投与後 30 分及び 4 時間の胎児全身の放射能濃度は母獣血漿中濃度の 1/2～1/3 で、羊水中の放射能濃度は投与後 30 分で母獣血漿中濃度の 1/9, 4 時間で 1/3 であった³⁹⁾。

また、妊娠 18 日のラット (¹⁴C-ベポタスチン 3mg/kg を経口投与) においては、胎児の放射能は脳を除く全ての組織で投与後 30 分で最も高く、以後経時的に減少し、投与後 24 時間では脳及び肝臓を除き検出限界以下になった³⁹⁾。

(3) 乳汁への移行性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

¹⁴C-ベポタスチン 3mg/kg を分娩後 11 日の授乳ラットに経口投与したところ、乳汁中放射能濃度は投与後 1 時間に C_{max} の 0.40µg eq./mL に達した後 t_{1/2} 2.9 時間 (投与後 2～8 時間) 及び 6.0 時間 (8～24 時間) で減少した。投与後 24 時間では C_{max} 値の約 1/40 であった³⁹⁾。

(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：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

¹⁴C-ベポタスチン 3mg/kg を雄ラットに経口投与したところ、放射能の最高濃度はほとんどの組織で投与後 30 分に認められ、消化管を除く臓器・組織中、肝臓で放射能濃度が最も高く、ついで腎臓であった。投与後 30 分以降、いずれの臓器・組織とも血漿中放射能濃度とほぼ平行して消失し、投与後 24 時間では白色脂肪に最高濃度の約 1/5, 他の臓器・組織では 1/10～1/100 の放射能が認められた⁴⁰⁾。

¹⁴C-ベポタスチン 3mg/kg を雄ラットに経口投与したときの臓器・組織内放射能濃度

臓器・組織	放射能濃度 (ng eq./g or mL)						
	5 分	30 分	2 時間	4 時間	8 時間	24 時間	72 時間
血漿	19±14	435±99	165±56	106±28	43±5	8±3	N.D.
血液	18±13	417±88	150±50	102±30	38±8	10±2	N.D.
大脳	N.D.	24±8	28±10	23±10	19±4	N.D.	N.D.
小脳	N.D.	24±8	24±8	19±9	13±5	N.D.	N.D.
下垂体	N.D.	435±108	255±87	169±50	N.D.	N.D.	N.D.
眼球	N.D.	54±16	34±10	24±6	11±3	N.D.	N.D.

VII. 薬物動態に関する項目

臓器・組織	放射能濃度 (ng eq./g or mL)						
	5分	30分	2時間	4時間	8時間	24時間	72時間
ハーパー腺	N.D.	305±84	171±46	107±31	65±18	15±4	N.D.
甲状腺	N.D.	377±118	232±131	116±45	N.D.	N.D.	N.D.
顎下腺	9±13	574±140	255±65	141±44	57±12	8±1	N.D.
胸腺	N.D.	276±78	134±62	74±18	29±7	N.D.	N.D.
心筋	13±14	510±127	188±67	124±30	48±8	6±1	N.D.
気管	N.D.	242±100	95±38	69±19	28±6	N.D.	N.D.
肺	17±13	568±170	307±104	196±61	75±22	11±3	N.D.
肝臓	663±654	9351±2622	3057±555	2088±311	1097±260	267±61	78±38
腎臓	75±95	4635±1306	1475±831	975±380	320±34	51±10	11±3
副腎	N.D.	662±204	261±93	161±48	68±16	N.D.	N.D.
脾臓	27±12	450±126	197±71	143±16	48±12	8±4	N.D.
膵臓	13±13	760±203	360±88	235±63	88±23	17±9	N.D.
白色脂肪	N.D.	66±11	70±20	51±19	41±18	12±4	N.D.
褐色脂肪	N.D.	273±53	185±46	106±28	49±12	13±2	N.D.
骨格筋	N.D.	310±82	155±85	85±22	27±4	29±58	N.D.
皮膚	N.D.	226±66	102±31	73±19	30±8	7±2	N.D.
骨髄	N.D.	380±108	153±35	106±31	36±7	N.D.	N.D.
動脈	324±485	423±201	131±38	71±22	54±29	N.D.	N.D.
精巣	N.D.	70±14	99±30	72±14	34±8	8±3	N.D.
精巣上体	N.D.	159±49	103±21	65±18	32±11	6±1	N.D.
膀胱	38±56	1284±811	637±415	1108±799	324±142	10±5	N.D.
胃	11919±5236	2467±2018	599±842	136±54	75±24	5±2	N.D.
小腸	2077±2463	3278±3732	454±279	261±139	98±88	6±3	N.D.
盲腸	86±90	262±163	170±130	928±1427	5082±3030	76±44	11±4
大腸	42±68	332±95	213±163	438±572	5511±4420	106±90	7±7

N.D. : 検出限界以下

(平均値±S.D., n=5)

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 :

[普通錠]

本剤を健康成人男子に経口投与した場合、血漿中には未変化体のみが観察され、投与量の大部分が尿中に排泄された。代謝物は 20 及び 40mg 単回経口投与時ならびに 20mg 1日2回反復投与時に尿中においてのみ、投与量の 0.3%前後のβ-酸化体、約 1%のピペリジン体が認められた¹²⁾。

注) 本剤の承認されている用法・用量はベポタスチンベシル酸塩として 1回 10mg, 1日 2回経口投与である。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 :

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合 :

ベポタスチンベシル酸塩をヒト肝ミクロゾーム中で 2 時間代謝させた時、ほとんど代謝されず未変化体として残存していた (> 95%)。また、本剤を健康成人男子に経口投与した場合、血漿中に代謝物は認められず、尿中に未変化体として投与量の約 80%が排泄された。以上より、ベポタスチンベシル酸塩は経口投与後、消化管から吸収され、ほとんど代謝されることなく、腎臓を介して尿中に排泄されていることから、初回通過効果をほとんど受けないものと考えられる⁴¹⁾。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率：

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路：

主に尿中に排泄される。

(2) 排泄率：

[普通錠]

健康成人男子 6 名に 2.5～40mg を単回経口投与した場合、投与後 24 時間までに投与量に対して 76.4～87.9%が尿中に排泄された。また、20mg 錠を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与した場合も尿中排泄率は 80.7%と単回投与時とほぼ一致した^{12, 29)}。

注) 本剤の承認されている用法・用量はベポタスチンベシル酸塩として 1 回 10mg, 1 日 2 回経口投与である。

(3) 排泄速度：

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

P-糖タンパク質遺伝子ノックアウト (P-gp KO) マウス及びその野生型マウスに¹⁴C 標識タリオンの 0.8mg/kg を静脈内投与後の脳/血漿中濃度比を比較したところ、P-gp KO マウスで 3 倍大きく、タリオンの低い中枢移行に P-gp が関与していることが示された⁴²⁾。

8. 透析等による除去率

血液透析：[普通錠] 約 40%⁴³⁾

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

該当しない（現段階では定められていない）

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

本剤の投与により過敏症状を呈した患者では再投与により症状が再発するおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない（現段階では定められていない）

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

腎機能障害のある患者〔本剤の血中濃度を上昇させることがある。また、高い血中濃度が持続するおそれがあるため、低用量（例えば1回量5mg）から投与するなど慎重に投与し、異常が認められた場合は減量、休薬するなど適切な処置を行う。〕

<解説>

本剤は主に腎臓から排泄されるため、腎機能の低下している患者が服用すると腎臓からの排泄を十分に行うことができず本剤の血中濃度を上昇させることがあるため。（「VII. 薬物動態に関する項目-1. (3)」参照）

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- 1) 眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。〔「臨床成績」の項（V-3. (5). 3）参照〕
- 2) 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイドの減量を図る場合には十分な管理下で徐々に行うこと。
- 3) 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。
- 4) 本剤の使用により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。

<解説>

- 1) 本剤の承認時までの副作用発現頻度は9.5%（137/1,446）であり、そのうち5.7%（83/1,446）が眠気の副作用であったこと、及び一般的に同種・同効薬に同様の記載があるため。

- 2) 長期のステロイド療法を受けている患者では、投与中止や急な減量により、発熱、頭痛、食欲不振、脱力感、筋肉痛、ショック等の離脱症状を起こすことがある。
- 3) 「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）では、「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2世代抗ヒスタミン薬は花粉飛散予測日または症状が少しでも現れた時点で内服開始する」旨の記載がある^{a)}。
- 4) 本剤には、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のないよう記載している。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

該当しない（現段階では定められていない）

(2) 併用注意とその理由：

該当しない（現段階では定められていない）

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

<成人>

臨床試験（治験〔普通錠〕）：総症例1,446例中、副作用が報告されたのは137例（9.5%）であり、その主なものは、眠気83件（5.7%）、口渇16件（1.1%）、悪心12件（0.8%）、胃痛7件（0.5%）、下痢7件（0.5%）、胃部不快感6件（0.4%）、倦怠感4件（0.3%）、嘔吐4件（0.3%）等であった。また、臨床検査値異常として本剤との因果関係が疑われたものは、総症例1,225例中64例（5.2%）で、主なものは、ALT（GPT）上昇1,209例中25件（2.1%）、尿潜血1,020例中11件（1.1%）、 γ -GTP上昇1,130例中10件（0.9%）、AST（GOT）上昇1,210例中8件（0.7%）等であった。

使用成績調査〔普通錠〕（承認時～再審査期間終了時）：総症例4,453例中、副作用が報告されたのは89例（2.0%）であり、その主なものは、眠気59件（1.3%）等であった。

<小児>

小児特定使用成績調査〔普通錠〕：小児患者（5歳以上～15歳未満）1,316例中、副作用が報告されたのは14例（1.1%）であり、その主なものは眠気5件（0.4%）、口渇2件（0.2%）、蕁麻疹2件（0.2%）等であった。

臨床試験（治験〔普通錠〕）：第Ⅲ相試験における小児患者（7歳以上15歳以下）615例中、副作用が報告されたのは14例（2.3%）であった。その主なものは、眠気5件（0.8%）、肝機能検査異常2件（0.3%）、AST（GOT）上昇2件（0.3%）等であった。

(2) 重大な副作用と初期症状：

該当しない（現段階では定められていない）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) その他の副作用：

副作用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。			
種類 \ 頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
血液		白血球数増加，白血球数減少，好酸球増多	
精神神経系	眠気，倦怠感	頭痛，頭重感，めまい	
消化器	口渇，悪心，胃痛，胃部不快感，下痢	口内乾燥，舌炎，嘔吐，腹痛	便秘
過敏症	発疹	腫脹，蕁麻疹	
肝臓	AST(GOT)，ALT(GPT)， γ -GTPの上昇	LDH，総ビリルビンの上昇	
腎臓	尿潜血	尿蛋白，尿糖，尿ウロビリノーゲン	尿量減少，排尿困難，尿閉
その他		月経異常	浮腫，動悸，呼吸困難，しびれ，味覚異常

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

<成人>

アレルギー性鼻炎，蕁麻疹，皮膚疾患に伴う掻痒における副作用発現頻度

[普通錠]

副作用の種類		臨床試験の累計 (蕁麻疹，皮膚疾患に伴う掻痒の 効能追加承認時)	使用成績調査の累計 (再審査期間終了時まで)
		件数 (%)	件数 (%)
調査対象例数		1,446	4,453
副作用発現例数 (%)		137(9.5)	89(2.0)
副作用発現件数		171	95
眼障害	眼の異常感	0	1(0.0)
	眼部腫脹	0	1(0.0)
	眼瞼浮腫	1(0.1)	0
胃腸障害	腹部膨満	1(0.1)	0
	腹痛	1(0.1)	0
	上腹部痛	8(0.6)	6(0.1)
	下痢	8(0.6)	0
	口内乾燥	2(0.1)	0
	消化不良	1(0.1)	0
	胃腸障害	0	1(0.0)
	舌炎	1(0.1)	1(0.0)
	悪心	12(0.8)	4(0.1)
	胃不快感	7(0.5)	0
	舌変色	1(0.1)	0
全身障害および 投与局所様態	嘔吐	4(0.3)	0
	胸痛	1(0.1)	0
	熱感	0	1(0.0)
	倦怠感	4(0.3)	4(0.1)
	発熱	1(0.1)	1(0.0)
神経系障害	口渇	16(1.1)	2(0.0)
	浮動性めまい	3(0.2)	4(0.1)
	味覚異常	1(0.1)	0
	頭痛	5(0.3)	3(0.1)
	傾眠	83(5.7)	59(1.3)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類		臨床試験の累計	使用成績調査の累計
		件数 (%)	件数 (%)
皮膚および 皮下組織障害	薬疹	2(0.1)	2(0.0)
	皮膚乾燥	1(0.1)	0
	光線過敏性反応	0	1(0.0)
	痒痒症	1(0.1)	0
	発疹	1(0.1)	2(0.0)
	顔面腫脹	1(0.1)	0
	蕁麻疹	1(0.1)	0
	全身性痒痒症	0	1(0.0)
その他	背部痛	1(0.1)	0
	異常な夢	1(0.1)	0
	希発月経	1(0.1)	0
	鼻乾燥	0	1(0.0)

副作用用語は Med DRA/J version9.0 を使用した

アレルギー性鼻炎，蕁麻疹，皮膚疾患に伴う痒痒における臨床検査値異常一覧
[普通錠]

	臨床試験の累計 (蕁麻疹，皮膚疾患に伴う痒痒の効能追加承認時)	
調査対象例数	1,225	
臨床検査値異常変動発現例数 (%)	64(5.2)	
臨床検査値異常変動発現件数	88	
検査項目	調査例数	件数 (%)
白血球数増加	1,201	2(0.2)
白血球数減少	1,201	3(0.2)
好塩基球増加	1,138	1(0.1)
好酸球増加	1,138	3(0.3)
好中球増加	1,110	1(0.1)
好中球減少	1,110	2(0.2)
リンパ球減少	1,145	1(0.1)
AST(GOT)上昇	1,210	8(0.7)
ALT(GPT)上昇	1,209	25(2.1)
γ-GTP 上昇	1,130	10(0.9)
LDH 上昇	1,143	3(0.3)
総蛋白上昇	1,141	1(0.1)
総コレステロール上昇	997	1(0.1)
総ビリルビン上昇	1,172	4(0.3)
BUN 上昇	1,192	1(0.1)
尿蛋白陽性化	1,109	2(0.2)
尿糖陽性化	1,108	2(0.2)
尿ウロビリノーゲン陽性化	1,105	2(0.2)
尿潜血陽性化	1,020	11(1.1)
K 増加	1,090	1(0.1)
血小板数増加	1,176	1(0.1)
CRP 上昇	3	1
異型リンパ球増加	3	1
分葉核球減少	26	1

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<小児>

小児特定使用成績調査における副作用発現頻度

[普通錠]

		小児特定使用成績調査* の累計
調査対象例数		1,316
副作用発現例数 (%)		14(1.1)
副作用発現件数		14
副作用の種類		件数 (%)
胃腸障害	腹痛	1(0.1)
	下痢	1(0.1)
全身障害および投与局所様態	口渇	2(0.2)
	異常感	1(0.1)
神経系障害	傾眠	5(0.4)
皮膚および皮下組織障害	発疹	1(0.1)
	蕁麻疹	2(0.2)
その他	鼻乾燥	1(0.1)

副作用用語は Med DRA/J version9.0 を使用した

* 対象疾患はアレルギー性鼻炎, 15歳未満の患者を対象とした

小児患者（7歳以上15歳以下）を対象とした臨床試験における副作用発現頻度

[普通錠]

		臨床試験*の累計
調査対象例数		615
副作用発現例数 (%)		14(2.3)
副作用発現件数		15
副作用の種類		件数 (%)
神経系障害	傾眠	5(0.8)
皮膚および皮下組織障害	蕁麻疹	1(0.2)
一般・全身障害および 投与部位の状態	胸痛	1(0.2)
臨床検査	肝機能検査異常	2(0.3)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(0.3)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(0.2)
	尿中血陽性	1(0.2)
	血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.2)
	白血球数増加	1(0.2)

副作用用語は Med DRA/J version16.1 を使用した

* 対象疾患は通年性アレルギー性鼻炎, アトピー性皮膚炎

(5) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度：

患者背景別副作用発現状況一覧

(アレルギー性鼻炎，蕁麻疹，皮膚疾患に伴う掻痒の使用成績調査 [普通錠])

総症例数		症例数	副作用発現症例数 (%)	
		4,453	89(2.00)	
性別	男	1,893	29(1.53)	
	女	2,560	60(2.34)	
年齢	～15歳未満 (注1)	236	4(1.69)	
	15歳以上～65歳未満	3,344	68(2.03)	
	65歳以上 (注2)	873	17(1.95)	
入院・外来	外来	4,421	89(2.01)	
	入院	26	0(0.00)	
	入院←→外来	6	0(0.00)	
使用理由	アレルギー性鼻炎	2,796	42(1.50)	
	蕁麻疹，皮膚疾患に伴う掻痒	1,657	47(2.84)	
既往歴の有無	無	3,819	72(1.89)	
	有	633	17(2.69)	
	不明	1	0	
合併症の有無	無	3,425	67(1.96)	
	有	1,027	22(2.14)	
	未記載	1	0	
合併症 内訳	腎障害	無	4,442	89(2.00)
		有	10	0(0.00)
		未記載	1	0
	肝障害	無	4,407	86(1.95)
		有	45	3(6.67)
		未記載	1	0
	心疾患	無	4,401	86(1.95)
有		51	3(5.88)	
未記載		1	0	
気管支喘息	無	4,385	86(1.96)	
	有	67	3(4.48)	
	未記載	1	0	
高血圧 (症)	無	4,177	83(1.99)	
	有	275	6(2.18)	
	未記載	1	0	
高脂血症	無	4,362	88(2.02)	
	有	90	1(1.11)	
	未記載	1	0	
糖尿病	無	4,372	86(1.97)	
	有	80	3(3.75)	
	未記載	1	0	
併用薬の有無		無	1,390	23(1.65)
		有	3,063	66(2.15)
併用薬 内訳	副腎皮質ホルモン剤 (内服剤)	無	4,146	86(2.07)
		有	307	3(0.98)
	副腎皮質ホルモン剤 (外用剤)	無	2,913	51(1.75)
		有	1,540	38(2.47)
	アレルギー用剤 (内服剤)	無	4,319	85(1.97)
		有	134	4(2.99)
	アレルギー用剤 (外用剤)	無	4,165	81(1.94)
		有	288	8(2.78)
抗ヒスタミン剤	無	4,160	87(2.09)	
	有	293	2(0.68)	
抗生物質製剤	無	4,218	86(2.04)	
	有	235	3(1.28)	
解熱鎮痛消炎剤	無	4,331	87(2.01)	
	有	122	2(1.64)	
血圧降下剤	無	4,229	83(1.96)	
	有	224	6(2.68)	

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

総症例数		症例数	副作用発現症例数(%)
		4,453	89(2.00)
平均1日投与量	20mg未満	157	6(3.82)
	20mg	4,278	83(1.94)
	20mg超	17	0(0.00)
	不明	1	0
投与期間	～1週間未満	4,453	61(1.37)
	1週間以上～2週間未満	4,266	13(0.30)
	2週間以上～3週間未満	3,780	11(0.29)
	3週間以上～4週間未満	2,424	3(0.12)
	4週間以上～	2,003	1(0.05)
総投与量	～140mg未満	4,452	61(1.37)
	140mg以上～280mg未満	4,242	13(0.31)
	280mg以上～560mg未満	3,728	11(0.38)
	560mg以上～	1,948	1(0.05)
	不明	1	0

注1) 低出生体重児，新生児，乳児又は幼児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
 注2) 本剤は，主として腎臓から排泄されるが，一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあるので注意すること。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

その他の副作用<抜粋>

副作用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。

種類	頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
	過敏症	発疹		腫脹，蕁麻疹

9. 高齢者への投与

本剤は，主として腎臓から排泄されるが，一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあるので注意すること。

<解説>

本剤は主として腎臓から排泄される薬剤であり，一般に高齢者では加齢に伴い生理機能の変化により薬物の吸収，代謝，排泄能力が低下していることが多いため，高い血中濃度が持続するおそれがある。

<参考>

本剤の高齢者に対する薬物動態試験において，血漿中濃度はやや高い値を示したが，反復経口投与による体内への蓄積性は少なく安全性に差はみられなかった。（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目-1. (3)」参照）

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，投与しないことが望ましいが，やむを得ず投与する場合には，治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立しておらず，また，動物実験で胎児への移行が認められている。〕

2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず本剤を投与する場合には授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕

<解説>

- 1) 承認時まで実施された臨床試験では妊婦又は妊娠している可能性のある婦人は対象から除外されており、使用経験はなく、妊娠中の投与に対する安全性は確立されていない。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への本剤の投与は、有益性と安全性を考慮の上、有益性が危険性を上まわると判断される場合のみ投与すること。また、動物実験で胎児への移行が認められている。（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目-4. (2)」参照）
- 2) 本剤は動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目-4. (3)」参照）また、一般にヒスタミン H_1 受容体拮抗作用のある薬剤は、中枢神経系に対し興奮と抑制の両作用を示し、通常用量では抑制的に作用し眠気等がみられるが、過量投与により痙攣等の興奮作用があらわれることがある^{b)}。特に、乳・幼児では中毒によって痙攣を起こすことが報告されている^{c)}。したがって、授乳中の婦人には投与しないことが望ましく、やむを得ず本剤を投与する場合には授乳を避けさせること。

11. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児又は幼児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

<解説>

小児を対象とした特定使用成績調査において、安全性解析対象症例 1,316 例中、副作用は 14 例（1.1%）であり、その主なものは「眠気」、「口渇」、「蕁麻疹」であった¹⁹⁾。（「Ⅴ. 治療に関する項目-3. (6)」参照）

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

[普通錠]

薬剤交付時

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報告されている。〕

<解説>

平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号に基づき PTP 誤飲対策の一環として、「薬剤交付時」の注意を記載している。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

[OD錠]

(1) 薬剤交付時：

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報告されている。〕

(2) 服用時：

- 1) 本剤は舌の上への唾液を浸潤させると唾液のみで崩壊するので、水なしで服用することが可能である。また、水で服用することも可能である。
- 2) 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用しないこと。

<解説>

(1) 薬剤交付時：

普通錠の解説参照

(2) 服用時：

- 1) 水なしで服用した時の血漿中ベポタスチンベシル酸塩の濃度推移は、水で服用した場合と同様であった³⁵⁾。
- 2) 寝たままの状態での服薬は誤嚥の原因となる。

15. その他の注意

該当しない（現段階では定められていない）

16. その他

該当しない

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」参照）：

(2) 副次的薬理試験：

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験：

一般薬理作用として、中枢神経系、呼吸・循環器系、消化器系、自律神経系、平滑筋、腎機能、代謝系、血液系に対する作用を検討し、下表の試験項目において本剤の作用が認められた。

試験項目	動物	実験結果
中枢神経系 一般症状・行動	マウス	300mg/kg, 1,000mg/kg 経口投与で軽度の散瞳がみられた ²⁰⁾ 。
呼吸・循環器系 循環動態	モルモット	<i>In vitro</i> , 摘出心臓において1,000 μ g/heart 投与で一過性の心収縮力及び心拍数の減少がみられ、冠血流量が増加した ⁴⁴⁾ 。
自律神経系及び平滑筋 摘出回腸収縮 子宮筋自動運動	モルモット	アセチルコリンならびにセロトニンによる摘出回腸の収縮をそれぞれ30 μ M ならびに100 μ M 以上で抑制した ⁴⁴⁾ 。
	ラット	摘出子宮筋自動運動を100 μ M で抑制した ⁴⁴⁾ 。
腎機能 尿・電解質排泄	ラット	300mg/kg 経口投与で尿量及びNa, Cl 排泄量が増加した ⁴⁴⁾ 。
	イヌ	30mg/kg 静脈内投与で一過性の腎血流量増加, 血圧下降, 腎糸球体濾過値減少, 尿量及び電解質排泄量減少傾向がみられた ⁴⁴⁾ 。

(4) 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：

LD₅₀^{45~47)}

動物種	投与経路	経口	静注
	ラット (6 週齢)	雄	> 2000 mg/kg
	雌	> 2000 mg/kg	126 mg/kg
イヌ (7 ヶ月齢)	雄	> 2000 mg/kg	—
	雌	> 2000 mg/kg	—

概略の致死量 [幼若動物]⁴⁸⁾

動物種	投与経路	経口
ラット (4 日齢)		1000 mg/kg
イヌ (21 日齢)		2000 mg/kg

IX. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験：

1) 4 週間投与^{49, 50)}

ラット（6 週齢）に 30, 100, 300 及び 1,000mg/kg/日を 4 週間、経口投与した結果、300mg/kg/日以上群で散瞳、肝臓重量の増加、小葉中心性の肝細胞肥大及び膀胱粘膜上皮細胞の軽度な増生が認められた。また、投与量の増加に伴って肝薬物代謝酵素誘導がみられた。

イヌ（7 ヶ月齢）に 60, 200 及び 600mg/kg/日を 4 週間、経口投与した結果、600mg/kg/日群の雄で体重増加抑制がみられ、200mg/kg/日以上群で嘔吐が散見された。600mg/kg/日の雄 1 例で膀胱粘膜上皮の軽度な増生が観察された。

2) 26 週間投与^{49, 50)}

ラット（6 週齢）に 20, 60, 200 及び 600mg/kg/日を 26 週間、経口投与した結果、600mg/kg/日の雄群で体重抑制が観察された。200mg/kg/日以上群で散瞳が、200mg/kg/日以上群の雄及び 600mg/kg/日群の雌で肝薬物代謝酵素誘導に起因したと考えられる肝臓重量の増加、小葉中心性の肝細胞肥大及び肝細胞の滑面小胞体の増生が認められた。また、60mg/kg/日以上群の雄及び 200mg/kg/日以上群の雌で肝細胞脂肪化が認められ、脂質代謝への影響が示唆された。600mg/kg/日群の雌で膀胱粘膜上皮の軽度な増生が観察された。

イヌ（7 ヶ月齢）に 30, 100 及び 300mg/kg/日を 26 週間、経口投与した結果、100mg/kg/日以上群で嘔吐が散見された。

これら 4 週間及び 26 週間投与試験でみられた変化は休薬により回復性を示した。

以上、反復投与毒性試験を通じた無毒性量はラットで 20mg/kg/日、イヌで 30mg/kg/日と判断された。

3) 4 週間投与〔幼若動物〕⁵¹⁾

幼若ラット（4 日齢）に 20, 60 及び 200mg/kg/日を 4 週間、経口投与した結果、本薬投与に関連した死亡はなかった。60mg/kg/日以上群の雄及び 200mg/kg/日群の雌で薬物代謝酵素活性の上昇と関連すると考えられる肝臓の相対重量の増加及び小葉中心性肝細胞肥大がみられた。また、200mg/kg/日群の雌雄で体重増加抑制がみられた。これらの変化は、休薬により軽減または消失した。無毒性量は 20mg/kg/日と判断された。

幼若イヌ（21 日齢）に 60, 200 及び 600mg/kg/日を 4 週間、経口投与した結果、本薬投与に関連した死亡はなかった。600mg/kg/日群の雄で薬物代謝酵素活性のごく軽度な上昇と 600mg/kg/日群の雌 1 例で膀胱粘膜上皮の軽度増生がみられたが、休薬により回復した。無毒性量は 200mg/kg/日と判断された。

(3) 生殖発生毒性試験⁵²⁾：

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

雄ラット（交配前 9 週間ならびに交配期間中）及び雌ラット（交配前 2 週間、交配期間中ならびに妊娠初期 1 週間）にそれぞれ 8, 40, 200 及び 1,000mg/kg/日を経口投与した。その結果、1,000mg/kg/日投与群の雄親動物で死亡及び瀕死がみられた。200mg/kg/日以上群で散瞳及び尿による下腹部汚染が認められた。生殖機能への影響として、親動物では 1,000mg/kg/日投与群で受胎率の低下、妊娠黄体数及び着床数の減少が認められた。胎児では、1,000mg/kg/日投与群で着床前喪失率が有意に増加し、生存胎児数の減少傾向がみられた。親動物の生殖能及び胎児に対する無毒性量はそれぞれ 200mg/kg/日と判断された。

2) 胎児器官形成期投与試験

雌ラット（妊娠 7～17 日）に 10, 100 及び 1,000mg/kg/日を経口投与した。その結果、母動物では 1,000mg/kg/日群の 1 例が死亡した。また、100mg/kg/日以上群で散瞳が、1,000mg/kg/日群で尿による下腹部汚染がみられた。母動物の生殖能、胎児及び出生児に異常は認められなかった。

雌ウサギ（妊娠 6～18 日）に 20, 100 及び 500mg/kg/日を経口投与した結果、母動物では 100mg/kg/日以上群で赤色尿及び摂餌量の減少がみられた。母動物の生殖能及び胎児に異常は認められなかった。

親動物の生殖能及び胎児に対する無毒性量はそれぞれラットで 1,000mg/kg/日、ウサギで 500mg/kg/日と判断された。

3) 周産期及び授乳期投与試験

雌ラット（妊娠 17 日～分娩後 21 日）に 10, 100 及び 1,000mg/kg/日を経口投与した結果、母動物では 1,000mg/kg/日投与群で死亡、散瞳及び尿による下腹部汚染などがみられたほか、分娩及び哺育障害が認められた。出生児では 1,000mg/kg/日投与群で生存能の低下、発育分化の遅延及び機能発達の一部抑制が認められた。

親動物の生殖能及び出生児に対する無毒性量はそれぞれ 100mg/kg/日と判断された。

(4) その他の特殊毒性：

1) 依存性

該当資料なし

2) 抗原性^{53, 54)}

モルモット及びマウスを用いて、能動的全身性アナフィラキシー反応、受身皮膚アナフィラキシー反応及び酵素免疫学的測定法により検討したが、いずれの試験方法においても抗原性は認められなかった。

3) 遺伝毒性^{55～57)}

大腸菌ならびにネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験、培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスの小核試験により検討したが、いずれの試験方法においても変異原性は認められなかった。

4) がん原性^{58, 59)}

ラット及びマウスを用いた 24 ヶ月経口投与試験（マウスは投与期間中に対照群を含めた各投与群の生存率が低下したため 21 ヶ月で投与中止）においてがん原性は認められなかった。なお、マウス（21 ヶ月間、経口：混餌）において 200mg/kg/日群の雌において、肝細胞腫瘍の総発生頻度が増加したが、肝薬物代謝酵素誘導に起因した種特異的变化と考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

- (1) 製剤：該当しない
- (2) 有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限

- タリオン錠：3年6ヵ月（安定性試験結果に基づく）
- タリオンOD錠：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存，開封後は湿気を避けて保存のこと

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

1) 留意事項

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法の1）」「10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与」及び「14. 適用上の注意」の項を参照のこと。

2) 患者用の使用説明書

- くすりのしおり：あり
- 患者向医薬品ガイド：あり

(3) 調剤時の留意点について：

複数の含量規格があるため，製品の表示，色調等に注意すること。

販売名	PTP シート色調
タリオン錠 5mg	褐色
タリオン錠 10mg	青色
タリオン OD 錠 5mg	橙色
タリオン OD 錠 10mg	水色

5. 承認条件等

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

なお、本剤の「医薬品リスク管理計画」は、下記 URL に公表されている。

医薬品医療機器総合機構ホームページ

「医薬品リスク管理計画」(RMP : Risk Management Plan) / RMP 提出品目一覧」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

6. 包装

タリオン錠 5mg	: 100 錠 (10 錠×10)
タリオン錠 10mg	: 100 錠 (10 錠×10)
	500 錠 (10 錠×50)
	1,000 錠 (10 錠×100)
	700 錠 (14 錠×50)
	500 錠 (バラ)
タリオン OD 錠 5mg	: 100 錠 (10 錠×10)
タリオン OD 錠 10mg	: 100 錠 (10 錠×10)
	500 錠 (10 錠×50)
	1,000 錠 (10 錠×100)

7. 容器の材質

タリオン錠

PTP 包装 : PTP (ポリ塩化ビニルフィルム, アルミニウム箔) + アルミニウム袋 (アルミニウムラミネートフィルム) + 紙箱

バラ包装 : ガラス瓶, 金属キャップ + 紙箱

タリオン OD 錠

PTP 包装 : PTP (ポリ塩化ビニルフィルム, アルミニウム箔), 乾燥剤 + アルミニウム袋 (アルミニウムラミネートフィルム) + 紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬 :

なし

同効薬 :

ロラタジン, オロパタジン塩酸塩, フェキソフェナジン塩酸塩, セチリジン塩酸塩, レボセチリジン塩酸塩, エバスチン, アゼラスチン塩酸塩, エピナスチン塩酸塩, エメダスチンフマル酸塩, オキサトミド, ケトチフェンフマル酸塩等のヒスタミン H₁ 受容体拮抗剤

9. 国際誕生年月日

2000 年 7 月 3 日 (国内開発)

X. 管理的事項に関する項目

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
タリオン錠 5mg	2008年3月28日 (販売名変更に伴う再承認)	22000AMX01544000
タリオン錠 10mg	2008年3月28日 (販売名変更に伴う再承認)	22000AMX01527000
タリオン OD 錠 5mg	2007年3月14日	21900AMX00273000
タリオン OD 錠 10mg	2007年3月14日	21900AMX00274000
タリオン錠 5 (旧販売名)	2000年7月3日	21200AMZ00471000
タリオン錠 10 (旧販売名)	2000年7月3日	21200AMZ00472000

11. 薬価基準収載年月日

タリオン錠 5mg・10mg : 2008年6月20日 (変更銘柄名での収載日)
タリオン OD 錠 5mg・10mg : 2007年7月6日
タリオン錠 5・10 (旧販売名) : 2000年9月22日 (2009年3月31日経過措置期間終了)

12. 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

2002年1月22日 : 蕁麻疹, 皮膚疾患に伴う痒痒 (湿疹・皮膚炎, 痒疹, 皮膚痒痒症) の効能追加

2015年5月26日 : 小児に係る効能・効果, 用法・用量追加

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

販売名	再審査結果公表年月日	再審査結果内容
タリオン錠 5mg・10mg	2010年6月29日	薬事法第14条第2項各号 (承認拒否事由) のいずれにも該当しない。
タリオン OD 錠 5mg・10mg	再審査を受けるべき新医薬品に該当しない。	

14. 再審査期間

タリオン錠 5mg・10mg
成人 : 6年間 (2000年7月3日～2006年7月2日) (終了)
小児 : 4年間 (2015年5月26日～2019年5月25日)
タリオン OD 錠 5mg・10mg
小児 : 4年間 (2015年5月26日～2019年5月25日)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は, 投薬 (あるいは投与) 期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
タリオン錠 5mg	113370701	4490022F1038	620006970
タリオン錠 10mg	113371401	4490022F2034	620006971
タリオン OD 錠 5mg	117900201	4490022F3022	620005514
タリオン OD 錠 10mg	117901901	4490022F4029	620005515

17. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 馬場 駿吉 他：臨床医薬 1997 ; 13 (5) : 1217-1235
- 2) 馬場 駿吉 他：臨床医薬 1997 ; 13 (5) : 1259-1286
- 3) 馬場 駿吉 他：臨床医薬 1997 ; 13 (5) : 1307-1335
- 4) 石橋 康正 他：臨床医薬 1997 ; 13 (5) : 1199-1215
- 5) 石橋 康正 他：臨床医薬 1997 ; 13 (5) : 1237-1257
- 6) 石橋 康正 他：臨床医薬 1997 ; 13 (5) : 1287-1306
- 7) 川島 眞 他：臨床医薬 2002 ; 18 (4) : 501-519
- 8) 石橋 康正 他：臨床医薬 1997 ; 13 (5) : 1383-1400
- 9) 田辺三菱製薬 (株) : 小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした検証的試験 [2013] (社内資料)
- 10) 大久保公裕 他：アレルギー・免疫 2015 ; 22 (4) : 578-589
- 11) 川島 眞 他：臨床医薬 2015 ; 31 (3) : 235-251
- 12) 横田 秀雄 他：臨床医薬 1997 ; 13 (5) : 1137-1153
- 13) 田辺三菱製薬 (株) : 小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした検証的試験 [2011] (社内資料)
- 14) 馬場 駿吉 他：臨床医薬 1997 ; 13 (5) : 1361-1382
- 15) 石橋 康正 他：臨床医薬 1997 ; 13 (5) : 1337-1359
- 16) 石橋 康正 他：臨床医薬 1997 ; 13 (5) : 1187-1197
- 17) 馬場 廣太郎：新薬と臨牀 2007 ; 56 (2) : 120-143
- 18) 川島 眞：新薬と臨牀 2007 ; 56 (8) : 1281-1295
- 19) 馬場 駿吉：臨床医薬 2002 ; 18 (12) : 1371-1387
- 20) Kato, M. et al. : *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1997 ; 47 (II) 10 : 1116-1124
- 21) 谷藤 直子 他：日本薬理学雑誌 1997 ; 110 : 19-29
- 22) 本田 浩子 他：薬理と治療 1997 ; 25 (4) : 879-888
- 23) 松原 茂樹 他：薬理と治療 1997 ; 25 (4) : 895-900
- 24) Sakai, A. et al. : *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1997 ; 47 (II) 8 : 954-958
- 25) Ueno, M. et al. : *Pharmacology* 1998 ; 57 (4) : 206-214
- 26) Kaminuma, O. et al. : *Biol. Pharm. Bull.* 1998 ; 21 (4) : 411-413
- 27) 村田 隆司 他：アレルギー 1997 ; 46 (7) : 576-584
- 28) 古江 増隆 他：臨牀と研究 2004 ; 81 (6) : 1067-1070
- 29) 門阪 利雄 他：臨床医薬 1997 ; 13 (5) : 1155-1168
- 30) 川島 一剛 他：臨床医薬 2003 ; 19 (6) : 637-648
- 31) 熊谷 雄治 他：臨床医薬 1997 ; 13 (5) : 1169-1185
- 32) 田辺三菱製薬 (株) : 高齢者における薬物速度論的パラメーター健康成人との比較 (社内資料)
- 33) 鵜飼幸太郎 他：臨床医薬 1997 ; 13 (5) : 1401-1412
- 34) 田辺三菱製薬 (株) : 小児と成人の薬物動態の比較 (社内資料)
- 35) 田辺三菱製薬 (株) : タリオン OD 錠の生物学的同等性に関する資料 (社内資料)
- 36) 田辺三菱製薬 (株) : 母集団薬物動態解析報告書-TAU-284- (抜粋) (社内資料)
- 37) 田辺三菱製薬 (株) : 血漿蛋白結合に関する資料 (社内資料)
- 38) 田辺三菱製薬 (株) : ベポタスチンベシル酸塩 (TAU-284) の中枢移行性 (社内資料)

- 39) 築本美喜子 他：薬物動態 1997 ; 12 (5) : 439-459
- 40) 大橋 力也 他：薬物動態 1997 ; 12 (5) : 417-438
- 41) 田辺三菱製薬 (株) : ヒト肝ミクロソームにおける代謝および主要 P450 活性に与える影響 (社内資料)
- 42) Ohashi, R. et al. : Drug Metab Dispos. 2006 ; 34 (5) : 793-799
- 43) 大石 哲也 他：臨床透析 2004 ; 20 (12) : 1595-1600
- 44) 成田 寛 他：薬理と治療 1997 ; 25 (4) : 907-924
- 45) 田辺三菱製薬 (株) : ベポタスチンベシル酸塩の急性毒性試験-ラットを用いた経口投与による単回投与毒性試験- (社内資料)
- 46) 田辺三菱製薬 (株) : ベポタスチンベシル酸塩の急性毒性試験-ラットを用いた静脈内投与による単回投与毒性試験- (社内資料)
- 47) 田辺三菱製薬 (株) : ベポタスチンベシル酸塩の急性毒性試験-イヌを用いた経口投与による単回投与毒性試験- (社内資料)
- 48) 田辺三菱製薬 (株) : ベポタスチンベシル酸塩の単回投与毒性試験 (社内資料)
- 49) 小口 敦 他：応用薬理 1997 ; 53 (4, 5) : 299-318
- 50) 小口 敦 他：応用薬理 1997 ; 53 (4, 5) : 319-326
- 51) 田辺三菱製薬 (株) : ベポタスチンベシル酸塩の反復投与毒性試験 (社内資料)
- 52) 西田 敦之 他：応用薬理 1997 ; 53 (4, 5) : 327-349
- 53) 田辺三菱製薬 (株) : ベポタスチンベシル酸塩のモルモットにおける抗原性試験 (社内資料)
- 54) 田辺三菱製薬 (株) : ベポタスチンベシル酸塩のマウスにおける抗原性試験 (社内資料)
- 55) 田辺三菱製薬 (株) : ベポタスチンベシル酸塩の細菌を用いた復帰突然変異試験 (社内資料)
- 56) 田辺三菱製薬 (株) : ベポタスチンベシル酸塩の培養細胞を用いた染色体異常試験 (社内資料)
- 57) 田辺三菱製薬 (株) : ベポタスチンベシル酸塩のマウスを用いた小核試験 (社内資料)
- 58) 田辺三菱製薬 (株) : ベポタスチンベシル酸塩のがん原性試験-ラットにおける 24 ヶ月がん原性試験- (社内資料)
- 59) 田辺三菱製薬 (株) : ベポタスチンベシル酸塩のがん原性試験-マウスにおける 24 ヶ月がん原性試験- (社内資料)

2. その他の参考文献

- a) 鼻アレルギー診療ガイドライン-通年性鼻炎と花粉症- (改訂第 7 版) 2013 ; 60-63
- b) 高折 修二 他監訳：グッドマン・ギルマン薬理書第 9 版 1999 ; 784
- c) 澤田 康文 他：薬局 1994 ; 45 : 2209-2216
- d) 澤田 康文 他：薬局 1994 ; 45 : 2413-2415
- e) 鼻アレルギー診療ガイドライン-通年性鼻炎と花粉症- (改訂第 7 版) 2013 ; 48-53

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2015年4月現在、韓国、中国及びインドネシアにて発売している。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

[本邦での効能又は効果、用法及び用量]

【効能・効果】

<成人>

アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う痒痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚瘙癢症）

<小児>

アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚瘙癢症）に伴う痒痒

【用法・用量】

<成人>

通常、成人にはベポタスチンベシル酸塩として1回10mgを1日2回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

<小児>

通常、7歳以上の小児にはベポタスチンベシル酸塩として1回10mgを1日2回経口投与する。

[外国における承認内容]

	韓国	中国	インドネシア
効能・効果	多年性アレルギー性鼻炎、慢性蕁麻疹、皮膚疾患に随伴された痒痒（湿疹、皮膚炎、皮膚瘙癢症、痒疹）	アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う痒痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚瘙癢症）	蕁麻疹、アレルギー性鼻炎
用法・用量	通常、大人にベポタスチンベシル酸塩として1回10mgを1日2回経口投与する。また、年齢、症状によって適切に増減する。	通常、成人にはベポタスチンベシル酸塩として1回10mgを1日2回経口投与する。なお、年齢、症状により医師の指導の下適宜増減する。	通常、成人にはベポタスチンベシル酸塩として1回10mgを1日2回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

該当しない

（本剤は外国において韓国、中国及びインドネシアでのみ発売しており、欧米等では発売していない。）

(2) 小児等への投与に関する情報

該当しない

（本剤は外国において韓国、中国及びインドネシアでのみ発売しており、欧米等では発売していない。）

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし