

2016 年度 薬物治療塾 D コース後期第 4、5 回勉強会要旨

開始日時：2017 年 8 月 20 日（日）、9 月 24 日（日）13:10～16:20

場所：タワーホール船堀

対象：ビラスチン（ビラノア錠 20mg）

主な検討資料：

医薬品インタビューフォーム（ビラノア錠 20mg インタビューフォーム 2017 年 4 月改訂（第 3 版））

審査報告書（ビラノア錠 20mg 審査報告書 平成 28 年 8 月 30 日）

論文名 Efficacy and safety of bilastine in Japanese patients with perennial allergic rhinitis: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. Allergol Int. 2017; 66:97-105.

PK 特徴づけシート

医薬品名:ビラノア錠 20mg

参照資料:

①インタビューフォーム 2017 年 4 月改訂(第 3 版)、②審査報告書(平成 28 年 8 月 30 日)、③申請資料概要

【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m²を標準的値として、/kg、/m²のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	0.6	① P44
Ae(%)	66	③ 臨床に関する概括評価 P35
CLtot(mL/min)	202	③ 臨床に関する概括評価 P35 AUC = 823.15 ng·hr/mL (Dose = 10 mg) CLtot = D/AUC _{0-∞} = 10 × 10 ⁶ / (823.15 × 60) = <u>202 (mL/min)</u> = 12.12 (L/hr) (参考) ③臨床に関する概括評価 P35 10mg 静脈内投与 CLr: 8.27 ± 2.44 (L/hr) ÷ 138(mL/min) CLtot: 138/0.66 = 209 (mL/min)
Vd(L)	209	②P.40 T _{1/2} = 11.95hr より Kel = 0.058(hr ⁻¹) Vd _β = CLtot/Kel = 12.12(L/hr)/0.058(hr ⁻¹) ÷ <u>209(L)</u>
fuB	0.14	① P44 ビラスチンのin vitroヒト血漿蛋白結合率は0.2～1 μg/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。 男性の平均値=(87.03 + 90.04)/2=88.53% 女性の平均値=(84.22 + 86.00)/2=85.11% 男女の平均値を使用。 (88.53 + 85.11)/2=86.82% ②P10 ヒトの血漿における血漿蛋白結合率は本薬0.2～1 μg/mLの濃度範囲で84.2～90.0%
B/P	-	データなし

【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	66%	30-70%	腎・肝混合型
Vd	$Vd_{\beta} < 209/0.5=418L$	特定不可	特定不可
EH'	B/P = 0.5 として計算 $CL_H = CL_{tot} - CL_R = 202 - 133 = 69\text{mL}/\text{min}$ $EH' < 69/0.5/1600 = 0.086$ (検算) $1 - F = 0.4 > EH'$ であり問題なし。	<0.3	消失能依存型
ER'	B/P = 0.5 として計算 $CL_R = 202 \times 0.66 = 133\text{mL}/\text{min}$ $ER' < 133/0.5/1200 = 0.22$	<0.3	消失能依存型
fuB	0.14	<0.2	蛋白結合依存型

* : B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

** : 各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う(下記参考資料を参照)

注) 分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】

	パラメータ	決定因子		パラメータ	決定因子
	総濃度	Vd		特定不可	遊離形濃度
CLtot		$fuB \cdot (CL_{intH} + CL_{intR})$	CLtotf	$CL_{intH} + CL_{intR}$	
CLpo		$fuB \cdot (CL_{intH} + CL_{intR}) / Fa$	CLpof	$(CL_{intH} + CL_{intR}) / Fa$	
AUC		$D / \{fuB \cdot (CL_{intH} + CL_{intR})\}$	AUCf	$D / (CL_{intH} + CL_{intR})$	
AUCpo		$Fa \cdot D / \{fuB \cdot (CL_{intH} + CL_{intR})\}$	AUCpof	$Fa \cdot D / (CL_{intH} + CL_{intR})$	
Cpssave		$(D / \tau) / \{fuB \cdot (CL_{intH} + CL_{intR})\}$	Cpssavef	$(D / \tau) / (CL_{intH} + CL_{intR})$	
Cpssavepo		$(Fa \cdot D / \tau) / \{fuB \cdot (CL_{intH} + CL_{intR})\}$	Cpssavepof	$(Fa \cdot D / \tau) / (CL_{intH} + CL_{intR})$	
t1/2		特定不可	t1/2	特定不可	

【各パラメータの変動因子による変化】

* 決定因子に応じて変動因子や変化の方向については変えていくこと

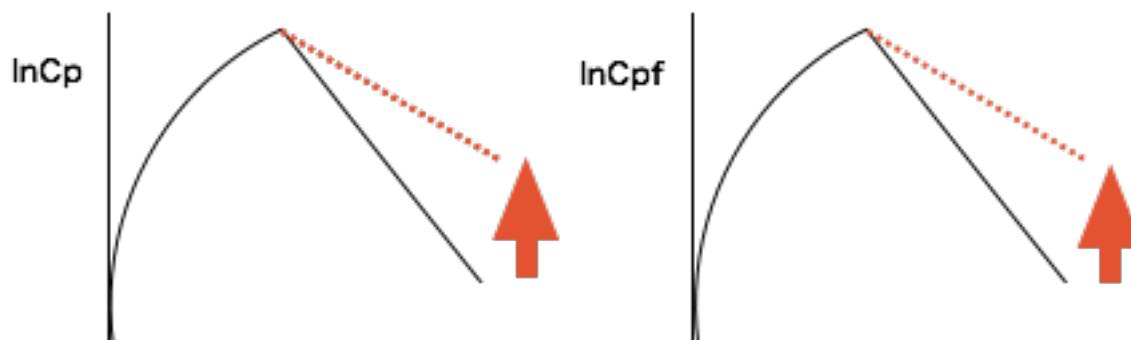
	パラメータ	変動因子の影響* (変化を↓、↑、⇔で記載)			
		fuB ↑	ClintX ↓	fuB ↑ < ClintX ↓	fuB ↑ > ClintX ↓
総濃度	Vd	特定不可	⇔	特定不可	特定不可
	CLtot	↑	↓	↓	↑
	CLpo	↑	↓	↓	↑
	AUC	↓	↑	↑	↓
	AUCpo	↓	↑	↑	↓
	Cpssave	↓	↑	↑	↓
	Cpssavepo	↓	↑	↑	↓
	T1/2	特定不可	↑	特定不可	特定不可
	パラメータ	変動因子の影響* (変化を↓、↑、⇔で記載)			
		fuB ↑	ClintX ↓	fuB ↑ < ClintX ↓	fuB ↑ > ClintX ↓
遊離形濃度	Vdf	特定不可	⇔	特定不可	特定不可
	CLtotf	⇔	↓	↓	↓
	CLpof	⇔	↓	↓	↓
	AUCf	⇔	↑	↑	↑
	AUCpof	⇔	↑	↑	↑
	Cpssavef	⇔	↑	↑	↑
	Cpssavepof	⇔	↑	↑	↑
	T1/2	特定不可	↑	特定不可	特定不可

【薬物動態のグラフ】

①fuBの上昇

Vdの決定因子を特定できないため、kelの変化が不明であり、正確なグラフを作成できない。

②CLinHの低下



【蓄積率】

投与間隔 $\tau = 24\text{hr}$

$kel = CL/Vd$ or $T1/2$ の値を使用して算出

① P40

20mg 単回経口投与時の $T1/2$ を使用

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-t} (ng·hr/mL)	AUC_{0-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・用量は、「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。」である。

【算出値】

$\tau = n \cdot T1/2$ より $n = 24/11.95 = 2.00$

蓄積係数 $= 1 / [1 - (1/2)^n] = 1.3$

① P41

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

投与1日目と14日目のピ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_{0-24}) 1439.4ng·hr/mLと14日目(312~336時間)のAUC ($AUC_{312-336}$) 1550.9ng·hr/mLは同程度の値であり、反復投与による蓄積およ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ピ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。

【実測値】

$1550.9 \text{ (ng·hr/mL)} / 1439.4 \text{ (ng·hr/mL)} = 1.077$

⇒算出した数値ではやや蓄積があるとも考えられるが、おおよそ一致している。

【定常状態到達時間】

定常状態到達時間 $= (4 \sim 5) \times T1/2 = 47.8 \sim 59.7\text{hr}$

⇒7日目までに定常状態に達しているという点では一致している。

算出した数値では3日以内には定常状態に到達していることになるが、実データでは正確な定常状態到達時間のデータは不明である。

【病態の変化に伴う薬物動態の変化】

<肝機能低下患者での薬物動態>

<①P42 より>

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。ピラスチンを静脈内投与したときの尿中排泄率が 66%)であることから、ピ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

<実データから推測される肝機能変化に応じた各パラメータの変化率>

項目 データがあるもので検討	決定因子	肝機能に応じた変化率			推測される変化 ↓、↑、↔
		軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	
Vd or Vd/F	-	-	-	-	-
CLtot or CLtot/F	fuB (CLintH + CLintR) / Fa	-	-	-	-
CLH or CLH/F	fuB · CLintH / Fa	-	-	-	-
AUC	Fa · D / {fuB · (CLintH + CLintR)}	-	-	-	-
T1/2	-	-	-	-	-
fuB	binding-sensitive	-	-	-	-

<肝機能に応じた実データの変化から推測される変動因子の変化(↓、↑、↔で評価)>

項目	軽度低下	中等度低下	重度低下
fuB	-	-	-
CLintH	-	-	-
Q	-	-	-
fuB/CLintH	-	-	-
fuB/Q	-	-	-

IF p42 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。

ピラスチンを静脈内投与したときの尿中排泄率が 66%であることから、ピラスチンの肝クリアランスは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。

<添付文書での肝機能変化時の用量調節について>

添付文書に肝障害に関する記載はなし

<考察>

IF の記載通りに CLH が低下した場合(最大で CLH = 0 とした場合)、遊離形濃度での AUCpof の変化率は、

$AUC_{pof}' / AUC_{pof} = (CLintH + CLintR) / (0 + CLintR) = 1 / (1 - 0.34) \approx 1.5$ 倍と想定される。(肝障害時に Fa、CLintR の変動がないと仮定した場合)

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とあるが、CLtotf も重度腎機能低下時と同程度とは限らないと考えられる。

AUCpo の変化率が最大で 1.5 倍であることが臨床的にどの程度、影響するか不明であるが、承認用量の 2 倍の本剤 40mg では心的状態の主観的評価(抑鬱、活動、怒り、不安、傾眠状態)の低下が認められていることから(審査報告 p25)、中枢神経系の副作用等に注意する必要性があるかもしれない。いずれにしても試験を実施していないことから推測の域を出ないが、注意する対象とすべきと考える。

<腎機能低下患者における薬物動態>

6.2.2.2 腎機能障害被験者 (CTD 5.3.3.3.2 : BILA2808/RI 試験 [年 月 ~ 年 月])

健康成人及び腎機能障害被験者を対象とした海外臨床薬理試験において、本剤 20 mg が単回経口投与され、本剤の薬物動態に対する腎機能の影響が検討された。薬物動態パラメータは表 13 のとおりであり、腎機能障害の重症度が高いほど CL_r は低下したことから、腎機能の低下により本剤の薬物動態は影響を受けると判断された。

表 13 腎機能障害被験者に本剤 20 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

腎機能 ^{b)}	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL _r (L/h)
正常 (6 例)	144.0±57.8	732.8±260	1.5 ^{a)}	9.26±2.79	8.72±2.21
軽度 (6 例)	172.1±45.0	946.9±148	1.5 ^{a)}	15.1±7.66	6.94±0.80
中等度 (6 例)	271.1±30.4	1378.6±264	2.25 ^{a)}	10.5±2.34	5.49±2.08
重度 (6 例)	228.8±81.8	1654.6±664.8	1.5 ^{a)}	18.4±11.4	4.03±3.76

平均値±標準偏差

a) 中央値

b) 正常：糸球体ろ過量：>80 mL/min/1.73m²、軽度：糸球体ろ過量：50~80 mL/min/1.73m²、中等度：糸球体ろ過量：30~<50 mL/min/1.73m²、重度：糸球体ろ過量：<30 mL/min/1.73m²

<実データから推測される腎機能変化に応じた各パラメータの変化率>

項目 データがあるもので検討	決定因子	腎機能変化に応じた変化率			推測される変化 (↓、↑、↔)
		軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	
Vd or Vd/F	-	-	-	-	-
CL _{tot} or CL _{tot} /F	fuB (CL _{intH} +CL _{intR})/Fa	0.77	0.53	0.44	↓
CLR or CLR/F	fuB・CL _{intR} /Fa	0.80	0.63	0.46	↓
AUC	Fa・D/ { fuB・(CL _{intH} + CL _{intR}) }	1.29	1.88	2.26	↑
T _{1/2}	-	1.63	1.13	1.99	-
fuB	Binding-sensitive	-	-	-	↑

<腎機能変化に応じた変化から fuB の変化を予測>

項目	腎機能			予測変化 (↓、↑、↔)
	軽度低下 (50-80ml/min)	中等度低下 (30-50ml/min)	重度低下 (10-30ml/min)	
①GFR 低下率 (平均値) GFR、CL _{cr} =100ml/min を正常と仮定	0.65	0.40	0.20	-
②実測 CLR 変化率 実測 CLR/実測正常 CLR	0.80	0.63	0.46	↓
③fuB 予測変動率 (②/①) CL _{intR} ∝CL _{cr} と仮定	1.23	1.58	2.32	↑

<腎機能に応じた肝機能の変化の予測>

項目	腎機能			予測変化 (↓、↑、↔)
	軽度低下	中等度低下	重度低下	
①(CL _H +CLR)/予測正常 CL _{tot} CLR:各腎機能での実データ 予測正常 CL _{tot} =正常 CLR/Ae =145/0.66=220mL/min	(CL _H +115.7) /220	(CL _H +91.5)/220	(CL _H +67.2)/220	-
②腎機能変化時の AUC 変化度 (各実測 AUC/実測正常 AUC)	1.29	1.88	2.26	↑
③推定 CL _H (①=1/②より CL _H を推定)	54.8	25.5	30.1	↓

<添付文書での腎機能変化時の用量調節についての記載>

慎重投与:中等度又は重度の腎機能障害患者[本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある]

減量の記載はない

<考察>

CLRの変化は、軽度 0.80 倍、中等度 0.63 倍、重度 0.46 倍であるが、 $CLR=fuB \cdot CL_{intR}$ であり、binding-sensitive であるため、腎機能の低下に伴い、fuB 上昇の可能性がある。

$CL_{intR}=CL_{cr}$ として算出した fuB では上昇傾向、 CL_{intR} の変化を算出すると軽度で 0.65 倍、中等度で 0.34 倍、重度で 0.20 倍となり、AUC_{pof} は上昇すると考えられる。

正常時の腎外クリアランス (CL_H) は 74.8mL/min であり、腎機能低下に応じて CL_H も低下している。腎機能低下に伴い、fuB は上昇していると考えられるため、 CL_{intH} はさらに低下していると考えられる。

これらから、AUC_{po} の変化は fuB の上昇で過小評価されている可能性が高い。

CLR と CL_{intR} から推定した fuB を用いて AUC_{pof} を算出すると、軽度で 1.59 倍、中等度で 2.97 倍、重度で 5.24 倍となる可能性があり、十分な副作用の検討も行えていない。

以上から、中等度腎障害では減量、重度腎障害では使用しない方が望ましいと考える。

また、高齢者、腎機能低下例などでは、減量できるように割線等があってもよいのではないかと考える。

(参考) 申請資料概要 2.7.2 臨床薬理試験 p27

腎機能低下に伴い、fuB の上昇が認められる。

ピラノア

2.7.2 臨床薬理試験

表 2.7.2.2.1.4.1-1 健康被験者又は腎機能低下被験者におけるピラスチンの in vitro 血漿蛋白結合率 (■-0019 試験)

Concentration (ng/mL)	Plasma Protein Binding (%)			
	Healthy	Renal Impairment Group		
		Mild	Moderate	Severe
50	93.50 ¹⁾	88.94 ± 3.47 ²⁾	80.86 ± 9.37 ³⁾	87.40 ± 5.42 ⁵⁾
100	93.09 ± 1.84 ²⁾	88.98 ± 6.75 ³⁾	80.05 ± 6.81 ³⁾	90.25 ¹⁾
500	90.64 ± 2.04 ²⁾	91.11 ± 3.97 ³⁾	84.90 ± 4.98 ³⁾	82.46 ± 6.74 ⁴⁾
1000	90.09 ± 2.90 ²⁾	90.33 ± 2.91 ⁴⁾	85.79 ± 1.13 ⁵⁾	88.05 ¹⁾

平均値 (n=2 の場合) 又は平均値±標準偏差で示した。

1) : n=2, 2) : n=5, 3) : n=6, 4) : n=4, 5) : n=3

第 5.3.2.1.1 項 試験報告書■-0019 Table 10~13 より抜粋

文献評価シート

論文名 : Efficacy and safety of bilastine in Japanese patients with perennial allergic rhinitis: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

項目	総合評価	記載場所・評価理由・疑義点など
Introduction		
1. 研究目的の記載があるか。 研究の背景に筆者の先入観が入っていないか。 引用された文献の質や、引用元の論文の主旨と引用内容に整合性はあるかなども確認 P.98 (左下) の「This is the first study to assess the efficacy and safety of once daily bilastine 20 mg versus (vs.) a placebo in Japanese patients with PAR. In addition, the efficacy of bilastine was subsequently compared to that of fexofenadine in a reference group of patients.」の部分	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
Introduction の限界点 フェキソフェナジンの立ち位置が不明確。{IF P.17 には「目的: 本剤 20mg のプラセボに対する優越性の検証、(プラセボに対する優越性が確認できた場合) 本剤 20mg の有効性およ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」と記載あり。}		

Method		
2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。 (例) ランダム化、オープンダブルブラインド、ダブルダミーパラレル、クロスオーバー、要因、漸増、固定用量プラセボ対照、実薬対照 (active-controlled)、無処置対照、多施設	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P.98(右上) Study design
3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。 除外基準は適切か、又その除外は結果に影響がないものか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P.98(右中) Patients の部分
4. 再現可能となるような詳細な各群の介入 (治療やプロトコル) についての記載があるか。 用法、用量、剤型、プラセボ薬、コンプライアンス確認、併用薬、食事との関係、生活状況などを述べているか、期間は効果をみるうえで適切か、wash-out 期間は適切か、データの収集及び測定方法について述べているか 測定法: (例) 部位、時間、回数、値、使用器具、測定者の質の均一か データ収集: (例) 前向き試験・・・データ収集のタイミング、比較群間で均一か	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P.98(右中) Patients の部分
5. 事前に特定され明確に定義された主要 (副次的) 評価項目 (primary endpoint、secondary endpoints) について記載があるか 評価項目は試験目的を達成するために適切と考えられるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	

<p>P.99(左中) Efficacy assessments の「The primary efficacy endpoint was the mean change in TNSS from baseline at Week 2 (4 days: Days 10e13).」以降から P.99(左下)の「and degree of patient satisfaction with treatment.」まで。</p>		
<p>6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p> <p>P.99(左下)の「The sneezing, rhinorrhea or nasal congestion was evaluated using five-point scale according to the Japanese Guideline.」以降から P.99(右上)の「The degree of satisfaction with the treatment was assessed during the last visit of the treatment period.」まで。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>スコア化されているが、項目は自覚症状である。</p>
<p>7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	
<p>8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。</p> <p>α、検出力、事前に設定した差などの必要な数値、両側（片側）検定についての記載を含む。</p> <p>P.99(右中)の Statistical analyses の 3 行目「A sample size of 678 patients (226 per group) was required to provide a statistical power of 90% at a two-sided level of significance of 5%, assuming a treatment difference of 0.75 and a standard deviation (SD) of 2.45, based on a previous study.18 Assuming that approximately 10% of the patients might withdraw from the study, the final sample size required was calculated to be 750 patients (250 per group).」の部分</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
<p>9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。</p> <p>統計上判定される有意な差が臨床上的の意味のある差と一致するようにプロトコルが組み立てられていることが望ましい。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>0.75 ポイントの改善がどのくらいの意味があるのか不明。また 0.75 ポイントの根拠は？</p> <p>患者平均は 7 ポイントであり約 10%程度の改善？</p>
<p>10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	
<p>11. ブラインドについての記載があるか (患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者)。ブラインドの方法を含む。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>double-blind と記載あり Supplementary Table 1 に両薬剤のプラセボ薬を使用</p> <p>P.98 (右中) Study design A non-deterministic minimization method with a stochastic-biased coin (確率的に偏りのあるコインを用いた非決定論的 最小化法)</p>
<p>12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。</p> <p>P.99(右下)の Statistical analyses の 1 行目「For the primary efficacy endpoint, the superiority of bilastine 20 mg to placebo was analyzed using an analysis of covariance (ANCOVA) model including treatment as a factor with baseline and institution as a covariate.」以降から、次ページ (P.100) の 2 行目まで。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>ANCOVA 法であるが脱落群の補正は？本文記載なし。</p>
<p>13. 資金提供者と他の支援者（薬剤の供給者など）の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。</p> <p>資金提供元と利害関係のない研究者が試験をデザインし、データ解析も利害関係のない者が行うことが望ましい。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P.104(右 下) の Acknowledgments の部分に記載。</p>
<p>Method の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳未満、75 歳以上のデータはない。 ・ 長期投与のデータではない。 ・ 通年性を対象にしているが、試験期間は 2 週間で良いのか。 ・ 0.75 ポイントの改善がどのくらいの意味があるのかは不明。 ・ 文章からはフェキソフェナジンの立ち位置が不明確。倫理的問題点もあるのではないか。 		

・ IF P.17 より「目的：本剤 20mg のプラセボに対する優越性の検証、(プラセボに対する優越性が確認できた場合) 本剤 20mg の有効性およ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」と記載あるが本文方法に記載なし。

Results		
14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。 フローチャートの図示を含む	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P100 Fig.2 Study population
15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者(脱落者)や追跡不能者が理由とともに記載されているか。 その人数は結果に影響をあたえるものではないか。 転居など治療とは無関係のもの、副作用による途中辞退など有効性や安全性評価に影響のあるものとの区別。途中で試験を脱落した被験者の数、質などが比較群間で同じか、最終的に最初に割り付けられたバランスが維持されているかの確認。長期治療の場合は 15%未満、短期治療は 10%未満が許容範囲	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P100 Fig.2 Study population Supplementary Table2 ・脱落数、有効性解析対象から除外された例数の両者とも、全ての群で 10%未満であり、許容範囲と考えられる ・ Supplementary Table2 の FAS の患者背景より、有意差の認められる項目はない ・服薬コンプライアンスは 3 群で同様
16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P98 Method Study design 3 行目 ・ 2014 年 9 月～2015 年 1 月 ⇒募集期間の明確な記載はないが、実施期間 4 ヶ月から募集期間は短いと想定される。 P98 Method Study design 2 段落 5-6 行目 ・フォローアップ来院は投与終了後 4-7 日で行う ⇒Fig1 よりフォローアップまで含めて試験期間と思われる
17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	上記より試験終了は 2015 年 1 月
18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。 研究対象集団、及び、その結果はその疾患を代表しているか。 各群は均質か。差異がある場合結果に影響を与えるものでないか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Supplementary Table2 上記項目 15 同様 ・ Supplementary Table2 の FAS の患者背景より、影響を与えるような差異がある項目はない ・アレルギー性鼻炎症状の重症度分類では「中等度」が 6 割以上を占めており、「重症」は約 2 割、「軽症」は約 1 割、「最重症」は少数、「無症状」はなし ・主要評価項目の指標 TNSS (最大 15 点) の平均スコアは 7 点台
19. 有効性・安全性の各解析における解析集団(分母となる数)の記載があるか。 ITT、FAS、PPS など適切な解析集団が選択されているか。 P.99(右中) Statistical analyses The efficacy analyses were performed for the full analysis set (FAS) of patients who were randomized to a treatment, received at least one dose of the study drug, completed the study without violating the patient inclusion and exclusion criteria protocol, and completed the diary assessment of the TNSS for at least 2 days in the study from Day 10e13	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P100 Fig.2 有効性：FAS 安全性：SP

20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比（ハザード比）が信頼区間とともに記載されているか。平均値（中央値）を記載する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も記載しているか。

Y N NA

<主要評価項目+TNSS 関連副次評価項目>

TNSS（鼻症状の各症状スコアの合計）…0～15点

- ①鼻汁…0～4点
- ②くしゃみ発作…0～4点
- ③鼻閉…0～4点
- ④鼻内そう痒感…0～3点

主要評価…ビラノアのプラセボに対する優越性（両側、有意水準5%）
（2週時が主要評価時点）

副次評価…ビラノア群とフェキソフェナジン群の比較

●2週時のベースラインからの変化量（調製推定値） P101 Table1)

ビラノア群：-0.98（95%CI：-1.19～-0.77）
プラセボ群：-0.63（95%CI：-0.84～-0.42）
群間差：-0.35（95%CI：-0.65～-0.05）、p=0.023
⇒ビラノアのプラセボに対する優越性が示された

フェキソフェナジン群：-0.96（95%CI：-1.17～-0.75）
群間差：0.00（95%CI：-0.31～0.31）、p=0.999
⇒ビラノアとフェキソフェナジンで有意差認められない

～以下 TNSS 関連の副次評価項目～

●TNSS のベースラインからの変化量の推移…P101 Fig3

Day1 でビラノア vs フェキソフェナジンで有意差がついている

●期間、症状別…P102 Table2

- ・ビラノア群 day1-3 では TNSS、鼻汁、鼻内そう痒感でプラセボに対して p<0.001、くしゃみは p<0.01
- ・鼻汁の day1-3…vs フェキソフェナジンで有意差がついている
- ・鼻汁はフェキソフェナジン群 vs プラセボ群でいずれの時点も有意差なし
- ・鼻閉はビラノア群、フェキソフェナジン群共にプラセボ群との有意差なし

●Day1 の解析（探索的評価）…P102 Table3

Day1 の投与1時間後、2回目の投与前のスコア

- ・ビラノア群、フェキソフェナジン群共にプラセボ群との有意差あり
- ・Discussion の記載より、ビラノア群とフェキソフェナジン群では有意差なし

⇒Discussion において、①Day1 でビラノアとフェキサフェナジンで有意差がついているのに、②Day1 の探索的評価では有意差がついていないことについて、評価方法の違いが関与することを述べている。①ではくしゃみ発作と鼻汁は1日の回数を基に評価しているが、②では4つの各症状を回数ではなく程度（全て0-4の5段階）で評価している。

①②両評価方法ともに当局からも推奨された評価方法であり、①は特定の定められた期間での評価に用いられ、②は各投与間隔の end における評価に用いられるとされ、特に評価方法について問題はないとし、①②の違いについては明確には言及できないとしている。

一方で、①②共に実薬群ではプラセボ群に比べて有意に改善していることについて言及しており、投与直後の有用性を強調している。

⇒①で Day1 で有意差が認められる理由として考えられることとして、フェキソフェナジン群では鼻汁についてプラセボ群に比べて有意差がないことを挙げている。

<他の副次評価項目>

●TOSS（眼症状の各症状スコアの合計）…0～8点

- ①眼のかゆみ…0～4点
- ②流涙…0～4点

<ul style="list-style-type: none"> ・ビラノア群のベースラインからの変化量のプラセボとの群間差 Day1-3 -0.21 (95%CI: -0.35~-0.07)、p=0.004 Week1 -0.15 (95%CI: -0.30~-0.01)、p=0.038 Week2 -0.12 (95%CI: -0.27~0.03)、p=0.133 …有意差なし ・フェキソフェナジン群ベースラインからの変化量のプラセボとの群間差 Day1-3 -0.27 (95%CI: -0.42~-0.13)、p<0.001 Week1 -0.33 (95%CI: -0.47~-0.18)、p<0.001 Week2 -0.30 (95%CI: -0.45~-0.15)、p<0.001 ・ビラノア群 vs フェキソフェナジン群 Week1 と Week2 で有意差あり Week1 -0.17 (95%CI: -0.32~-0.03)、p=0.022 Week2 -0.18 (95%CI: -0.33~-0.03)、p=0.020 <p>⇒Discussion において、フェキソフェナジン群は眼のかゆみ、流涙のいずれもプラセボに比べて有意に改善するが、ビラノア群は流涙についてはプラセボ群と有意差が認められないと記載がある。</p> <ul style="list-style-type: none"> ●TSS (鼻症状と眼症状の各症状スコアの合計) …0~23 点 ・ビラノア群のベースラインからの変化量のプラセボとの群間差 Day1-3 -0.80 (95%CI: -1.16~-0.44)、p<0.001 Week1 -0.51 (95%CI: -0.89~-0.13)、p=0.009 Week2 -0.47 (95%CI: -0.87~-0.07)、p=0.021 ・フェキソフェナジン群ベースラインからの変化量のプラセボとの群間差 Day1-3 -0.65 (95%CI: -1.01~-0.29)、p<0.001 Week1 -0.76 (95%CI: -1.15~-0.38)、p<0.001 Week2 -0.64 (95%CI: -1.04~-0.24)、p=0.002 ・ビラノア群 vs フェキソフェナジン群 ⇒ 有意差認めない ●全体的治療満足度 (「極めて満足」 + 「満足」の割合) プラセボ群: 31.2% ビラノア群: 43.8% (p=0.004 vs プラセボ群) フェキソフェナジン群: 43.7% (p=0.004 vs プラセボ群) ※ビラノア群 vs フェキソフェナジン群では有意差認めない ●鼻腔所見の程度、QOL スコア 各治療群とプラセボ群で有意差認めない 		
<p>21. 解析で得られる P 値が記載されているか。</p> <p>有意差あり、有意差なしが判定された P 値がどの程度であるか評価するため重要な情報。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>同上</p>
<p>22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。</p> <p>副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か。</p> <ul style="list-style-type: none"> ●有害事象 プラセボ群: 4.7%、ビラノア群: 7.5%、フェキソフェナジン群: 5.5% ・プラセボ群 vs ビラノア群: p=0.266 ・プラセボ群 vs フェキソフェナジン群: p=0.693 ・ビラノア群 vs フェキソフェナジン群: p=0.472 ⇒いずれの群も有意差認めない ●副作用 プラセボ群: 0.8%、ビラノア群: 2.0%、フェキソフェナジン群: 2.0% ・プラセボ群 vs ビラノア群: p=0.450 ・プラセボ群 vs フェキソフェナジン群: p=0.285 ・ビラノア群 vs フェキソフェナジン群: p=1.000 ⇒いずれの群も有意差認めない 	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P102 本文 P103 Table4</p>

●2%以上の有害事象…いずれの群も認めない		
●重篤な有害事象、死亡、有害事象による脱落なし		
●臨床検査値、ECGs、バイタルサインに顕著な異常認めない		

Result の限界点

- Discussion で臨床的有用性について述べているものの（以下の Discussion パート参照）、TNSS 0～15 点のレンジに対してプラセボでも 0.63 の減少がみられるが、1 点程度の減少がどの程度の効果であるのか、不明である。
- その点が、QOL や鼻腔所見の程度について、プラセボ群と有意差を認めないことと関連するのではないか？
- 全体的満足度も、プラセボ群：31.2%に比べてビラノア群：43.8%で有意差が認められているものの、4 割程度の患者にしか満足度が得られておらず、プラセボとも 10%程度の差でしかない。
- 眼症状について、フェキソフェナジンに比べて劣っているが、その点を TSS（鼻+眼）で実薬群間に有意差を認めないことを示すことで隠してしまっているように思える。眼症状の効果の差が QOL にどの程度影響があるのか不明である。
- ①脱落患者が想定より少ない、②SD が小さく、相対的に症例数が多くなったために小さな差で有意差がついた可能性も考えられる。

Discussion

23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか

Y N NA

統計的な有意差あり（なし）の判定と共に、試験結果は事前に設定した差を確保しているか。得られた差に対する臨床的意義について考察されているか。

- MCID (minimal clinically important difference, 意義のある最小変化量) について述べているが、PAR に対する MCID は日本では決定されていないと記述されている。

- そこで、コルチコステロイドのフルチカゾンスプレー (FFNS) の試験結果を用い、ビラノアの臨床的有用性について述べている。

- FFNS 110 μ g 1 日 1 回の投与における TNSS のベースラインからの変化量のプラセボとの群間差：-1.119 (95%CI：-1.85～-0.39)
※ビラノア（前述）は-0.35 (95%CI：-0.65～-0.05)

- これについて、TNSS の定義が異なるので、そのままの比較ができないため（各症状が 5 段階のスケールか、4 段階のスケールか）、プラセボ群の値（本試験：-0.63、FFNS 試験：-1.71）を基にプラセボに対する減少率を求めている。

⇒ビラノア：56% (95%CI：8-103%)

FFNS：65% (95%CI：23-108%)

- ビラノアの方が FFNS より%が 10%程度低い、コルチコステロイドの効果は一般的に H1 抗ヒスタミン薬に比べて強いとされていることから、ビラノアまたフェキサフェナジンの臨床的有用性は示されたと考えられる、としている。

<限界点>
左の記載の FFNS との比較について、両試験間で TNSS のスケールが異なることを理由にプラセボのスコアに対する減少率を求めているが、スケール（合計点）が両試験でどの程度異なるのかの記載がない（本試験では 15 点だが、FFNS の合計点はいくつかの記載がない）。
さらに FFNS のプラセボ群の絶対値（-1.71）が本試験（-0.63）の約 3 倍程度も大きく、FFNS 試験のプラセボ群の絶対値が大きいことが、FFNS の減少率を低く見積っている可能性も否定できないと思われる。
FFNS を投与するのは多くが重症患者と考えられるのが、本試験は中等度の患者がほとんど。

各試験間での患者背景の違いについても言及していない。
（本試験では中等度の患者が中心だが、FFNS の試験対象についてはどうなのか？それによりプラセボ群のスコアも変動すると思われる）

24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。

Y N NA

試験に組み込まれた集団の背景を考慮して、どのような集団に対して治療が適用可能かなど。

- 主要評価項目について、ビラノア群とフェキソフェナジン群いずれもプラセボ群に比べて有意な改善を示し、ビラノア群とフェキソフェナジン群の間に有意差が認めないことから、ビラノア 20mg 1 日 1 回投与は、フェキソフェナジン群 60mg 1 日 2 回投与と同様の効果が示唆される旨記載があり、ビラノアの投与回数でのベネフィットを示唆している。

- 投与直後からの効果が発現し（上記結果に記載）、効果が維持されることについて言及している。

<限界点>
本試験では、中等度の患者を中心に検討しているが、どの程度の重症度の患者への投与が推奨されるかについての記載がない。

25. 試験の限界について記載があるか。

Y N NA

バイアスの可能性、試験精度の問題、解析上での問題、今回のデザイン

P104 最後から 2 番目の段落
・2 週間と短期間の試験のため、日本人での長期有効性・安全性

では明確にできない内容の問題など		の検討が必要（海外では投与1年での安全性の結果があるが）
26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。 今回の研究結果のみに基づいて導かれるべきで、他の試験結果を引用して結論を導くのは不適。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P104 最後の段落 ・目的はプラセボに対する優越性の検証なので、それに対する結論は導かれている。
Discussion の限界点 ・上記 23 に記載の点 ・上記 24 に記載の点 ・本試験で QOL や鼻腔所見について、プラセボ群との差が認められなかった。一方で、グルココルチコイドスプレーでは日本人 PAR に対する鼻腔所見の改善が RCT で示されている。ビラノアやフェキソフェナジンの抗炎症作用はグルココルチコイドに比べて弱いため、2 週間までの長期投与が必要になるかもしれない。H1 抗ヒスタミン薬の更なる検討が必要。の記載 ⇒ スプレー剤との直接的な比較は意味があるのか？ スプレー剤との併用についての記載がない。		

Y：はい、N：いいえ、NA：Not Applicable 該当しない

審査報告書評価シート

医薬品名： ビラスチン(ビラノア錠 20mg)

参考資料：

審査報告書(ビラノア錠 20mg 平成 28 年 9 月 14 日)、

添付文書(ビラノア錠 20mg 2016 年 9 月作成(第 1 版))、

医薬品リスク管理計画書 (ビラノア錠 20mg に係る医薬品リスク管理計画書 平成 29 年 1 月 25 日)

<承認審査の評価>

①審査の概要

1. 有効性

1) アレルギー性鼻炎に対する有効性

申請者 P34～35

■通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(10055030試験)

・主要評価項目であるDay0-13のTNSSのベースラインからの変化量について、プラセボに対する本剤20mgの優越性が検証され、フェキソフェナジンと同程度の有効性が示された。

・副次評価項目であるTSS、T3NSS、TOSS及び各症状スコア等においても、フェキソフェナジン群と同様に改善傾向が認められた。

■季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(10055020試験)

・主要評価項目である投与後0-3時間のTNSSの合計は、プラセボ群及びフェキソフェナジン群と比較して本剤20mg群で低かった。

・副次評価項目である投与後22-26時間のTNSSの合計もプラセボ群と比較して本剤20mg群で低く、フェキソフェナジン群と同程度であった。

■通年性及び季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内非盲検非対照試験(10055040試験)

・通年性アレルギー性鼻炎患者と同様に、季節性アレルギー性鼻炎患者についても、有効性評価期間を通してベースライン時と比較してTNSSの改善傾向が認められた。

以上より、アレルギー性鼻炎に対する本剤の有効性は示されていると考える。

機構 P35～36

・通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした10055030試験において、主要評価項目であるDay10～13のTNSSのベースラインからの変化量についてプラセボに対する本剤20mg1日1回投与の優越性が検証されている。

・通年性及び季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした10055040試験において、通年性アレルギー性鼻炎患者と季節性

アレルギー性鼻炎患者のいずれも有効性評価期間を通してベースライン時と比較してTNSSの改善傾向が認められている

・上記等から、アレルギー性鼻炎に対する本剤20mg1日1回投与の有効性は期待できると判断した。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

臨床成績: 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の結果を記載

意見

- ・申請者の意見と機構の評価はほぼ一致しているが、申請者は第Ⅲ相試験の参考群(10055030試験)であるフェキソフェナジン群の結果や第Ⅱ相試験の結果も参照しているのに対し、機構は第Ⅲ相試験の結果のみを参照し、10055030試験については主要評価項目であるプラセボ群に対する優越性のみから有効性を判断している点が異なっている。
- ・非盲検、非対照の長期試験も含めて有効性が評価しており、プラセボ効果は除外できていない点に留意する必要がある。
- ・統計学的な差と臨床的な差の違いが考慮されていない点にも注意する必要がある。

2) 蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒に対する有効性

申請者 P36

■慢性蕁麻疹患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(10055050試験)

- ・主要評価項目であるDay8-14のTSSのベースラインからの変化量について、プラセボに対する本剤20mg及び10mgの優越性が検証された。
- ・副次評価項目である発斑スコア(総合スコア、紅斑及び膨疹)、かゆみスコア、QOL総合スコア等についても改善傾向が認められた。

■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国内非盲検非対照試験(10055060試験)

- ・慢性蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹及び皮膚そう痒症のいずれの疾患群においてもTSS及びかゆみスコアの改善傾向が認められた。

以上より、蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒に対する本剤の有効性は示されていると考える。

機構 P36

- ・慢性蕁麻疹患者を対象とした10055050試験において、プラセボに対する本剤20mg及び10mgの優越性が検証されたこと、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10055060試験において、いずれの疾患群でもTSS及びかゆみスコアの改善傾向が認められたこと等から、蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒に対する本剤20mg1日1回の有効性は期待できると判断した。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

臨床成績: 慢性蕁麻疹(国内第Ⅱ/Ⅲ相試験)、皮膚疾患(湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症)に伴うそう痒(国内非盲検非対照試験)の結果を記載

意見

- ・申請者の意見と機構の評価は一致している。
- ・皮膚疾患に伴うそう痒の適応については非盲検非対照試験の結果であり、プラセボ効果を排除できていないことから評価は慎重になるべきだ。
- ・10mgと20mgの各スコアに大きな差はないが、その点については、申請者、機構とも言及していない。

2. 安全性

申請者 P36～40

①安全性の全体像 P36～38

■国内2試験併合データ

- ・本剤20mg群の有害事象の発現率はプラセボ群と明らかな差を認めず、フェキソフェナジン群と同程度であった。

・有害事象の発現率は本剤20mg群に比べて本剤10mg群で高かったが、本剤10mg群で発現した有害事象の多くは各1例で発現したものであり、発現した有害事象の種類に大きな違いは認められなかった。

■海外9試験併合データ

・有害事象の発現率は、本剤20mg群とプラセボ群で明らかな差は認められなかった。

・本剤20mgにおいて中止に至った有害事象は0.7% (9/1,358例)、重篤な有害事象は0.1% (2/1,358例)に認めたが、これらの発現率はプラセボ群と明らかな差は認められず、実薬対照群と同程度であった。

■死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象

・国内外臨床試験(国内7試験、海外32試験、本剤投与例計4,573例)において、死亡は認められなかった。

・重篤な有害事象は、国内7試験で4例、海外32試験では本剤20mg群9例、本剤20mg+ジルチアゼム60mg群に1例、本剤10mg群に2例に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

・中止に至った有害事象は、国内7試験では5例に認められたものの、いずれも非重篤であった。海外臨床試験で本剤を投与した3445例では38例で本剤の投与中止に至った有害事象が認められた。(これに対するコメントは見当たらない)

■長期投与の安全性

・国内長期投与2試験において、各投与期間における有害事象の発現率に差は認められず、本剤の12週間継続投与により発現率が明らかに高くなる有害事象や遅発性が疑われる有害事象は認められなかった。

・52週間継続投与時の安全性プロファイル(通年性アレルギー性鼻炎患者、並びに慢性蕁麻疹患者及び皮膚疾患に伴うそう痒患者)について、投与12週間までの安全性プロファイルと大きく異なる傾向は認められなかった。

・海外で通年性アレルギー性鼻炎患者を対象にした長期投与試験(BILA1503/RAP試験、28日間の二重盲検で投与後、12カ月間の非盲検で投与)において、非盲検期間の有害事象の発現率は68.8% (353/513例)であり、3%以上の発現が認められた有害事象は表31のとおりであった。(これに対するコメントは見当たらない)

②神経系障害・精神障害 P38～39

<神経系障害>

・国内2試験併合データ、海外9試験併合データにおいて、本剤20mg群の神経系障害(SOC)の発現率はプラセボ群、フェキソフェナジン群と同程度であった。

・重篤な事象は国内4試験併合データでは認められなかった。海外9試験データで痙攣を1例認めたが、処置を行うことなく回復し、本剤との因果関係は否定された。

<精神障害>

・海外での製造販売後の自発報告で精神運動亢進1例、てんかん1例が認められている。

・国内4試験併合データでの精神障害(SOC)発現率はアルコールによる宿酔1例で、本剤との因果関係は否定された。

・海外9試験併合データでは本剤20mg群で0.8%、プラセボ群0.7%。

<精神運動機能、中枢神経系への影響(海外臨床薬理試験)>

・本剤20mg及び40mgの単回投与、8日間反復投与時の運動能力はプラセボと差が認められない。

・本剤20mg及び40mgでの精神運動機能の障害の程度はプラセボと同程度。

⇒精神・神経系関連事象について、発現率はプラセボと同程度であり、また多くの事象は軽度であることから、**臨床問題となるリスクは示唆されていない**と考える。

③心血管系有害事象 P39-40

・国内4試験併合データでは心臓障害(SOC)は認められず、血管障害(SOC)が1例(ほてり)に認められた。トルサード・ド・

ポアント/QT延長に関連する事象は認められなかった。

・海外9試験併合データではトルサード・ド・ポアント/QT延長に関連する事象のうち、心電図QT延長が本剤20mg群0.2%、本剤併合群0.2%、プラセボ群0.5%に認められたが、本剤を投与した5例はいずれも投与中止に至らず、本剤投与群の転帰は治癒3例、不変1例、不明1例であった。

〈心室再分極〉

・心室再分極に及ぼす検討(海外臨床薬理試験 BILA459-09試験)の結果、本剤20mg、100mg投与後のいずれの評価時点においても主要評価項目であるQTcNiのベースラインからの変化量について臨床的に意義のある変動は認められなかった。

・国内臨床試験においてQTcF間隔の実測値が480msecを超える患者、ベースラインからの変化量が60msecを超える患者は認められなかった。

・海外長期投与試験において本剤20mg群で重篤な有害事象としてQT間隔延長(534msec)が1例認められたものの、本剤との因果関係は否定された。

⇒心室再分極に対して本剤が影響を及ぼす可能性は示されておらず、国内外臨床試験においてトルサード・ド・ポアント/QT延長に関連する事象等の発現率はプラセボと同程度であったことから、**特段の問題は示唆されていない**と考える。

①～③

⇒本剤20mg1日1回投与の安全性及び忍容性は良好と考えるが、臨床試験及び海外製造販売後安全性情報で**副作用と判断された事象については本邦の添付文書においても注意喚起を行うと共に、製造販売後も引き続き注意深くモニタリングを行う予定**である。

機構 P41

既承認の抗ヒスタミン薬と比較して、**本剤特有の安全性上の懸念は示唆されていない**。ただし、**国内臨床試験における評価例数は限られていることから、製造販売後調査等において本剤の安全性について引き続き情報収集し、新たな懸念が認められた場合には適切に情報提供する必要がある**と考える。

添付文書における記載

精神運動能に影響、中枢系への影響に関する記載はある(10、20mgでは、プラセボと差はないが、40mg、80mgではプラセボよりも影響がある。)が、慎重投与、使用上の注意にはない。

心血管系へ及ぼす影響の項にQTc延長はなかった旨の記載はある

意見

・申請者の意見と機構の評価はほぼ一致している。

・Ⅱ相、Ⅲ相試験の併合解析では、患者背景が限定されている点は、機構の指摘の通りであり、申請者の表現とは異なる。

添付文書にも記載はないため、製造販売後調査で確認していく必要がある。

3. 高齢者における安全性

申請者 P41-42

・国内4試験併合データにおいて、65歳以上の有害事象発現率が高い傾向が認められたが(18歳以上65歳未満:31.5%、65歳以上:50.0%)、重篤な有害事象、中止に至った有害事象、副作用の発現リスクが上昇する傾向は認められなかった。

・2例以上に発現した接触性皮膚炎、頭痛、倦怠感について、高度の事象は認められなかった。

・海外9試験併合データでは65歳以上と65歳未満の患者で有害事象発現率に大きな違いは認められなかった。

・65歳以上の患者を対象とした海外製造販売後臨床試験(FAE-BIL-2012-01試験)において、有害事象が本剤20mg群に50%認められた。重篤な有害事象(3/150例)について、いずれも本剤との因果関係は否定された。

⇒65歳以上の患者は限られているものの、国内外臨床試験の結果から高齢者において本剤投与時のリスクが上昇する可能性は認められなかった。ただし、一般的に高齢者では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ため、異常が認められた場合には適切な処置を行うよう、注意喚起する予定である。

機構 P42

・現時点で高齢者において本剤投与時の安全性リスクが高まる可能性は示唆されていないものの、投与例数は限られていること、一般に若齢者よりも高齢者で多いと想定される腎機能障害を有する患者では健康被験者と比較して曝露量の上昇が認められていることから、高齢者における安全性について、製造販売後調査等において更に情報を収集する必要があると考える。

添付文書における記載

5. 高齢者への投与

一般的に高齢者では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ので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

意見

- ・申請者の意見は「異常が認められた場合には適切な処置を行うよう注意喚起」のみであるのに対し、機構は製造販売後調査等における情報収集を求めている。
- ・添付文書に、「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」の内容が反映されている。
- ・高齢者、腎障害患者への投与については、第Ⅲ相臨床試験のデータがない？
- ・高齢者に対する使用は、医薬品リスク管理計画の重要な不足情報などに該当すべき項目か。
- ・腎機能障害患者への投与についても医薬品リスク管理計画の重要な不足情報などに該当すべき項目か。

4. 用法・用量

申請者 P42-43

- ・アレルギー性鼻炎、蕁麻疹共に本剤20mgが有用な用量であると考えている。
- ・医療現場では症状により予定する推奨用量である1日20mgから10mgへ減量される可能性もあると判断し、「症状により、適宜増減」を設定した。

機構 P43

- ・国内臨床試験よりアレルギー性鼻炎患者及び蕁麻疹患者において本剤10mgと20mgの有効性成績に明らかな違いは認められていないものの、通年性アレルギー性鼻炎及び慢性蕁麻疹においてプラセボに対する本剤20mg 1日1回投与の優越性が示されていること、国内外臨床試験において本剤20mgが10mgを上回る安全性上のリスクは認められておらず、海外では本剤20mg1日1回投与で承認され、使用実績が蓄積されていることも踏まえれば、本剤の用法・用量を「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」と設定することは許容可能と考える。
- ・20mg投与から10mg投与へ減量する臨床的な意義を説明可能なデータは得られていないこと等を踏まえ、「症状により適宜減量」する旨の添付文書案用法・用量の記載は削除することが妥当と考える。

添付文書における記載

【用法・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。

意見

- ・PMDAの見解より「適宜増減」は添付文書に記載されなかった。腎機能障害患者、高齢者などにおいては減量できる記載があってもよかったのではないかという意見、「適宜増減」の記載なしならば、重度の腎・肝障害患者、高齢者(75歳以上)など臨床試験で除外した患者については禁忌としても良かったのではないかという意見あり。
- ・10mgでも同程度の有効性を認めているため、10mgより開始し、20mgに増量するという方法でも良かったのではないか。

5. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

申請者 P43

- ・国内臨床試験において、本剤20mg 1日1回の用法・用量で、アレルギー性鼻炎の鼻症状、眼症状の改善、慢性蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒の発斑又はかゆみの各症状の改善が、投与早期から認められた。
- ・国内外臨床試験における眠気の発現率はプラセボと同程度であり、海外臨床試験において、本剤20mgの自動車運転能、精神運動機能及び中枢神経系に対する影響は認められなかった。
- ・国内外臨床試験で本剤がQT/QTc間隔に影響を及ぼすことを示すデータは得られず、本剤の心室再分極への影響は認められなかった。

⇒本剤は1日1回投与であるため、服薬コンプライアンスに優れることが期待され、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒患者に対する新たな選択肢となることが期待される。

機構

機構は、本剤はアレルギー性鼻炎、蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒に対する治療薬の選択肢の一つとみなすことが妥当と考える。また、現時点で臨床的に問題となるような安全性の懸念は認められていないものの、他の抗ヒスタミン薬において認められる傾眠やインペアード・パフォーマンス等の精神・神経系関連事象の発現に留意する必要があると考える。

添付文書における記載

なし

意見

- ・治療薬の選択肢の一つとみなすことが妥当。
- ・申請者は眠気、自動車運転能、精神運動機能、中枢神経系への影響がない旨を強調しているが、機構は他の抗ヒスタミン薬でみられる傾眠や、精神・神経系関連事象の発現には留意する旨述べている。

②医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項における評価 P45

1. 重要な特定されたリスク

項目

該当なし

評価

なし

2. 重要な潜在的リスク

項目

該当なし

評価

なし

3. 重要な不足情報

項目

該当なし

評価

なし

4. 追加の医薬品安全性監視活動

・市販直後調査

・使用成績調査

⇒申請者はアレルギー性鼻炎患者、蕁麻疹、皮膚疾患(湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症)に伴うそう痒患者を対象に、観察期間を最長 12 週間、目標例数を 2,200 例(アレルギー性鼻炎患者として 1,200 例、蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒患者として計 1,000 例)とする使用成績調査を実施し、**精神・神経系事象を重点調査項目**として、使用実態下における本剤の安全性及び有効性について検討すること、**高齢者に対する本剤の安全性及び有効性について検討すること**等を説明した。

5. 追加のリスク最小化活動

・市販直後調査

③ コスト面の評価(既存薬との治療費の比較)

・ピラノア錠 20mg 1 日 1 回 79.70 円

・アレグラ錠 60mg 1 日 2 回 64.90 円 × 2 = 129.8 円

・フェキソフェナジン塩酸塩錠 60mg(ジェネリック) 1 日 2 回

⇒メーカーにより価格 3 通り

・34.40 円 × 2 = 68.8 円、

・29.40 円 × 2 = 58.8 円

・19.40 円 × 2 = 38.8 円

ピラノア錠 1 日 1 回よりジェネリックのフェキソフェナジン 1 日 2 回の方が安い。

先発品のアレグラ錠 1 日 2 回よりはピラノア錠 1 日 1 回の方が安い

<評価のまとめ>

- ・概ね申請者と機構の意見が一致しており、適切に評価されて承認されている
- ・長期試験の最長が 12 週間であり、それ以降の安全性については不明
- ・下記の安全性の情報は、不足している点もあるため、製造販売後調査で確認していく必要がある。
 - QT 延長を含む心血管系障害、精神・神経系の有害事象
 - 腎機能障害例に対する投与の安全性
 - 高齢者の投与における安全性
 - P-gp 阻害薬との併用について(臨床試験で除外されている)
- ・フェキソフェナジンとの薬価差に対するメリットはない

(ピラノア錠 20mg) パンフレット評価

引用：87449

企業パンフレットの記述において PMDA が作成する審議結果報告書と日本製薬工業協会作成するプロモーションコード（以下、PC）をもとに記載内容を評価する。PC に逸脱する内容があるときには PC の逸脱する項目（番号）についてもあげること。

医療用医薬品 PC 用印刷物および広告等の作成と使用より

- (1) 効能・効果、用法・用量等は承認を受けた範囲を逸脱して記載しない。
- (2) 有効性、安全性については、虚偽、誇大な表現または誤解を招く表示・レイアウト、表現を用いない。とくに「副作用が少ない」等安全性を特徴（特性）のひとつとする場合には、限定条件なしには用いず、その根拠となるデータの要約を付記する。
- (3) 有効性に偏ることなく、副作用等の安全性に関する情報も公平に記載する。
- (4) 他剤との比較は、客観性のあるデータに基づき原則として一般的名称をもって行う。
- (5) 他社および他社品を中傷・誹謗した記載をしない。
- (6) 例外的なデータを取り上げ、それが一般的事実であるかのような印象を与える表現はしない
- (7) 誤解を招いたり、医薬品としての品位を損なうような写真・イラスト等を用いない。
- (8) 品名のみを主体とする広告では、記載事項は名称（販売名）、薬効分類名（製品タイトル）、規制区分、一般的名称、薬価基準記載の有無とし、併せて当該製品に関する資料請求先を明示する。
- (9) プロモーション用印刷物および広告等は、会員会社内に医療用医薬品製品情報概要管理責任者等を中心とする管理体制を確立し、その審査を経たもののみを使用する。

パンフレットの 記載内容（ページ）	意見・評価 (審査結果報告書の内容、PC から検討)
P2	両図とも 1~3 日目の改善度合いはわからない。 通年性アレルギー性鼻炎の第 III 相臨床試験に関する申請資料には、二重盲検のプラセボ対照試験もあるが、ここでは、長期試験を採用している。TNSS にはプラセボ効果もあるため、誤解を与える可能性あり。(季節性アレルギー性鼻炎の第 III 相臨床試験は、非盲検、非対照にて行っている。) 統計解析を paired t 検定で行っているが、多重解析 (Dunnett など) またはボンフェローニ補正が妥当 (ベースラインと 12 週であれば、paired t 検定でもよい)
P3, 4	健常成人を対象としたヒスタミンプリックテスト結果を用いて、立ち上がりの速さを強調しているが、効果が速く現れると誤解を与える表記である。この議論は、第 III 相臨床試験の結果などを用いて行うべきではないか。 また、審査報告書に記載されている第 I 相試験とは異なる
P5	承認時は、自動車運転について、反復投与まで含めて評価の上で、議論されている。飛行機運転操作の方が、より安全性を求められるが、単回投与で 6 時間までのデータのみではなく、反復投与を含めたデータからも安全性を示したほうが良いか。 自動車運転に関わる患者の方が多いため、併せて情報があつた方が良いか。
その他	承認時に情報が限定的と言われていた高齢者、腎機能障害例に対する注意喚起は、最後のページの記載のみ。