

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 [一部 2018 (2019年更新版) に準拠]

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

ベポタスチンベシル酸塩錠 5mg「タナベ」

ベポタスチンベシル酸塩錠 10mg「タナベ」

BEPOTASTINE BESILATE 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

ベポタスチンベシル酸塩OD錠 5mg「タナベ」

ベポタスチンベシル酸塩OD錠 10mg「タナベ」

ベポタスチンベシル酸塩口腔内崩壊錠

BEPOTASTINE BESILATE OD Tab. 5mg・OD Tab. 10mg

| | |
|---------------------------|--|
| 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：2016年8月15日 薬価基準収載年月日：2017年12月8日 発売年月日：2018年3月1日 OD錠 5mg・OD錠 10mg 製造販売承認年月日：2016年8月15日 薬価基準収載年月日：2017年12月8日 発売年月日：2018年3月1日 |
| 開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：ニプロ株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL：0120-226-898 FAX：06-6375-0177 医療関係者向けホームページ https://www.nipro.co.jp/ |

本 IF は 2025 年 4 月 作成 の 添付 文書 の 記載 に 基づき 作成 した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

I F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、I Fと略す）の位置付け並びにI F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I F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I F記載要領2008が策定された。

I F記載要領2008では、I F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-I F）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-I Fが提供されることとなった。

最新版のe-I F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（<https://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-I F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-I Fの情報を検討する組織を設置して、個々のI F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、I F記載要領の一部改訂を行いI F記載要領2013として公表する運びとなった。

2. I Fとは

I F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I F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I F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。

[I F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。
- ②I F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「I F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。

[I Fの作成]

- ①I F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。

- ② I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F 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、「I F 記載要領2013」と略す）により作成された I F 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（P D F）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[I F の発行]

- ① 「I F 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、「I F 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 I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「I F 記載要領2013」においては、P D F 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 I F 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、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、I F 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、I F 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、I F 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

I F 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。I F 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、I F 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 | | VI. 薬効薬理に関する項目 | |
| 1. 開発の経緯 | 1 | 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 14 |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 | 1 | 2. 薬理作用 | 14 |
| II. 名称に関する項目 | | VII. 薬物動態に関する項目 | |
| 1. 販売名 | 2 | 1. 血中濃度の推移・測定法 | 19 |
| 2. 一般名 | 2 | 2. 薬物速度論的パラメータ | 24 |
| 3. 構造式又は示性式 | 2 | 3. 吸収 | 25 |
| 4. 分子式及び分子量 | 2 | 4. 分布 | 25 |
| 5. 化学名（命名法） | 2 | 5. 代謝 | 27 |
| 6. 慣用名，別名，略号，記号番号 | 2 | 6. 排泄 | 27 |
| 7. CAS 登録番号 | 3 | 7. トランスポーターに関する情報 | 28 |
| III. 有効成分に関する項目 | | 8. 透析等による除去率 | 28 |
| 1. 物理化学的性質 | 4 | VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 5 | 1. 警告内容とその理由 | 29 |
| 3. 有効成分の確認試験法 | 5 | 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） | 29 |
| 4. 有効成分の定量法 | 6 | 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 | 29 |
| IV. 製剤に関する項目 | | 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 | 29 |
| 1. 剤形 | 7 | 5. 慎重投与内容とその理由 | 29 |
| 2. 製剤の組成 | 8 | 6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法 | 29 |
| 3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 | 8 | 7. 相互作用 | 29 |
| 4. 製剤の各種条件下における安定性 | 8 | 8. 副作用 | 30 |
| 5. 調製法及び溶解後の安定性 | 10 | 9. 高齢者への投与 | 30 |
| 6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） | 10 | 10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 | 30 |
| 7. 溶出性 | 10 | 11. 小児等への投与 | 31 |
| 8. 生物学的試験法 | 10 | 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 31 |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 | 10 | 13. 過量投与 | 31 |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法 | 11 | 14. 適用上の注意 | 31 |
| 11. 力価 | 11 | 15. その他の注意 | 31 |
| 12. 混入する可能性のある夾雑物 | 11 | 16. その他 | 31 |
| 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報 | 11 | IX. 非臨床試験に関する項目 | |
| 14. その他 | 11 | 1. 薬理試験 | 32 |
| V. 治療に関する項目 | | 2. 毒性試験 | 32 |
| 1. 効能又は効果 | 12 | | |
| 2. 用法及び用量 | 12 | | |
| 3. 臨床成績 | 12 | | |

| | | | |
|---|----|---------------------|----|
| X. 管理的事項に関する項目 | | 14. 再審査期間 | 38 |
| 1. 規制区分 | 36 | 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 38 |
| 2. 有効期間又は使用期限 | 36 | 16. 各種コード | 38 |
| 3. 貯法・保存条件 | 36 | 17. 保険給付上の注意 | 39 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 36 | | |
| 5. 承認条件等 | 36 | X I. 文献 | |
| 6. 包装 | 37 | 1. 引用文献 | 40 |
| 7. 容器の材質 | 37 | 2. その他の参考文献 | 41 |
| 8. 同一成分・同効薬 | 37 | | |
| 9. 国際誕生年月日 | 37 | X II. 参考資料 | |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 38 | 1. 主な外国での発売状況 | 42 |
| 11. 薬価基準収載年月日 | 38 | 2. 海外における臨床支援情報 | 42 |
| 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 | 38 | X III. 備考 | |
| 13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容 | 38 | その他の関連資料 | 44 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、ベポタスチンベシル酸塩を有効成分とする選択的ヒスタミン_{H₁}受容体拮抗・アレルギー性疾患治療剤である。

ベポタスチンベシル酸塩錠・OD錠「タナベ」は田辺製薬販売株式会社が、田辺三菱製薬株式会社から特許権等の許諾を受け、2015年8月18日に承認申請を行い、2016年8月15日に製造販売承認を得たオーソライズド・ジェネリックである。

2017年10月1日に田辺三菱製薬株式会社の後発品事業をニプロ株式会社に事業譲渡を行ったことにより、田辺製薬販売株式会社の名称がニプロESファーマ株式会社に変更となった。

2017年12月8日に薬価収載され、2018年3月1日より販売を開始した。

その後、先発医薬品との効能又は効果等の相違を是正するため、2019年11月に小児における効能・効果及び用法・用量の一部変更が承認された。

2025年4月にニプロ株式会社がニプロESファーマ株式会社より製造販売承認を承継した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 先発品と原薬・添加物・製造方法が同一であるオーソライズド・ジェネリックである。
- (2) アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚瘙癢症）の適応症を有する。
- (3) 普通錠の最高血漿中濃度到達時間は約1.2時間であった（健康成人男子、ただし高齢者を除く）。
- (4) OD錠は水なしで服用が可能な口腔内崩壊錠である。
- (5) 副作用（頻度不明）として、白血球数増加、白血球数減少、好酸球増多、眠気、倦怠感、頭痛、頭重感、めまい、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、発疹、腫脹、蕁麻疹、AST（GOT）の上昇、ALT（GPT）の上昇、 γ -GTPの上昇、LDHの上昇、総ビリルビンの上昇、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、月経異常、浮腫、動悸、呼吸困難、しびれ、味覚異常が報告されている。

II. 名称に関する項目

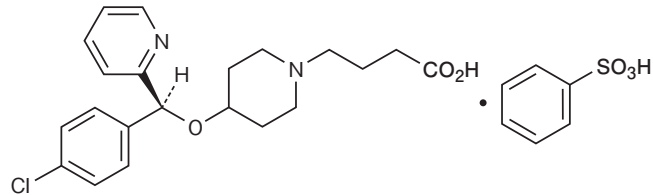
1. 販売名

- (1) 和 名 : ベポタスチンベシル酸塩錠 5mg 「タナベ」
ベポタスチンベシル酸塩錠 10mg 「タナベ」
ベポタスチンベシル酸塩 OD 錠 5mg 「タナベ」
ベポタスチンベシル酸塩 OD 錠 10mg 「タナベ」
- (2) 洋 名 : BEPOTASTINE BESILATE Tablets 5mg
BEPOTASTINE BESILATE Tablets 10mg
BEPOTASTINE BESILATE OD Tablets 5mg
BEPOTASTINE BESILATE OD Tablets 10mg
- (3) 名称の由来 : 一般名より

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 : $C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot C_6H_6O_3S$

分子量 : 547.06

5. 化学名 (命名法)

(S)-4-{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

なし

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 |

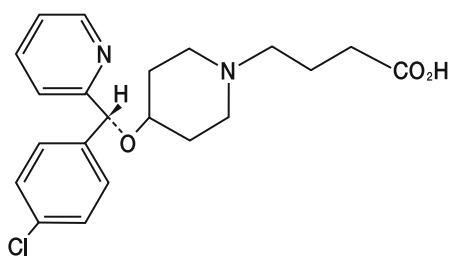
試験項目：性状、確認試験、旋光度、融点、純度試験、乾燥減量、
HPLC法によるベポタスチンベシル酸塩の定量、光学異性体の定量、含量

<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。

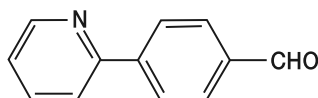
光学異性体（R体）

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

ベポタスチンベシル酸塩錠：

| | | |
|-------------------|---|---|
| 販売名 | ベポタスチンベシル酸塩錠 5mg 「タナベ」 | ベポタスチンベシル酸塩錠 10mg 「タナベ」 |
| 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 |

ベポタスチンベシル酸塩 OD 錠：

| | | |
|-------------------|--|--|
| 販売名 | ベポタスチンベシル酸塩 OD 錠 5mg 「タナベ」 | ベポタスチンベシル酸塩 OD 錠 10mg 「タナベ」 |
| 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

ベポタスチンベシル酸塩錠 5mg 「タナベ」：40N 以上

ベポタスチンベシル酸塩錠 10mg 「タナベ」：40N 以上

ベポタスチンベシル酸塩 OD 錠 5mg 「タナベ」：30N 以上

ベポタスチンベシル酸塩 OD 錠 10mg 「タナベ」：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

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ベポタスチンベシル酸塩錠 5mg「タナベ」：1錠中 日局 ベポタスチンベシル酸塩 5mg 含有

ベポタスチンベシル酸塩錠10mg「タナベ」：1錠中 日局 ベポタスチンベシル酸塩 10mg 含有

ベポタスチンベシル酸塩OD錠5mg「タナベ」：1錠中 日局 ベポタスチンベシル酸塩 5mg 含有

ベポタスチンベシル酸塩OD錠10mg「タナベ」：1錠中 日局 ベポタスチンベシル酸塩 10mg 含有

(2) 添加物

ベポタスチンベシル酸塩錠「タナベ」：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

ベポタスチンベシル酸塩OD錠「タナベ」：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、I-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

<ベポタスチンベシル酸塩錠 5mg「タナベ」>

| 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 |
| 加速試験*2 | 40℃、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℃ | 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

<ベポタスチンベシル酸塩錠 10mg 「タナベ」>

| 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 | シャール (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

<ベポタスチンベシル酸塩 OD 錠 5mg 「タナベ」>

| 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 | シャール (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

<ベポタスチンベシル酸塩 OD錠 10mg 「タナベ」>

| 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

ベポタスチンベシル酸塩錠「タナベ」：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。

ベポタスチンベシル酸塩OD錠「タナベ」：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

ベポタスチンベシル酸塩錠「タナベ」：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

ベポタスチンベシル酸塩 OD錠「タナベ」：紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

ベポタスチンベシル酸塩錠「タナベ」：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）

ベポタスチンベシル酸塩 OD 錠「タナベ」：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、皮膚疾患に伴う掻痒（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）に伴う掻痒

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

該当資料なし

（2）臨床効果

該当資料なし

（3）臨床薬理試験

該当資料なし

（4）探索的試験

該当資料なし

（5）検証的試験

1）無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2）比較試験

該当資料なし

3）安全性試験

該当資料なし

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)

該当資料なし

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。

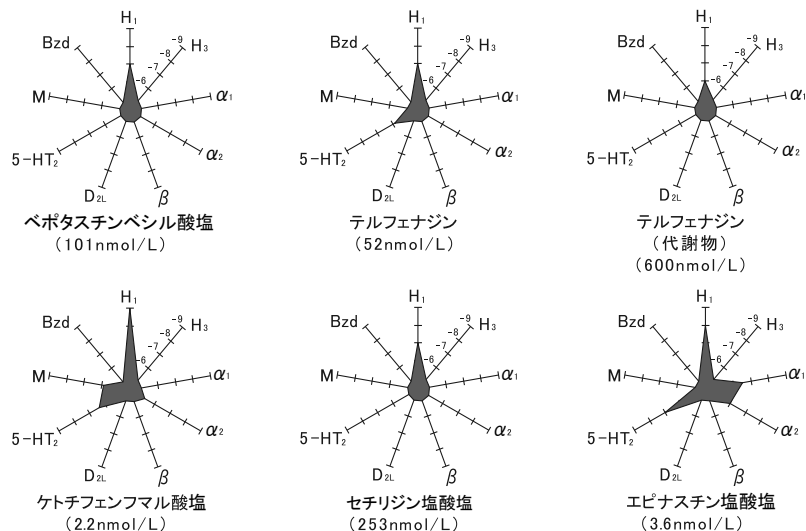
(2) 薬効を裏付ける試験成績

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¹⁾。

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})



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 10 μmol/L 以上のものについては 10 μmol/L (グラフ上では -5) として表示した。

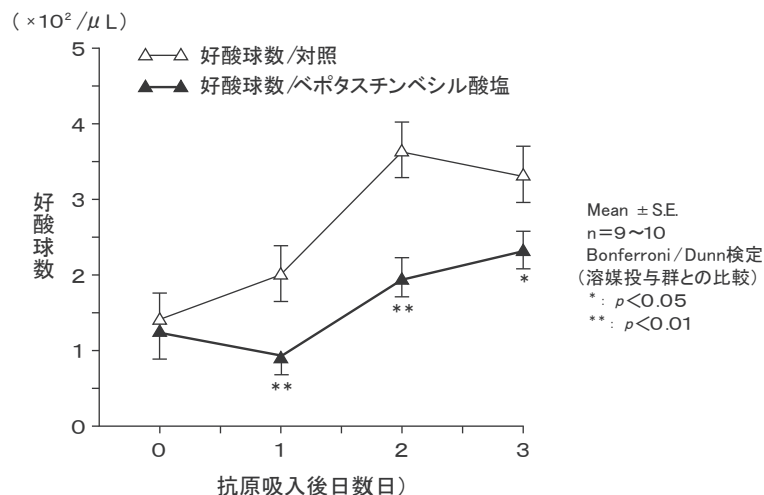
②ヒスタミン拮抗作用

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^{2, 3)}、麻酔犬におけるヒスタミンによる気道狭窄を 10 μg/kg の十二指腸内投与及び 3 μg/kg の静脈内投与で抑制した⁴⁾。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³⁾。

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⁵⁾。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を 3mg/kg の経口投与で抑制した⁶⁾。

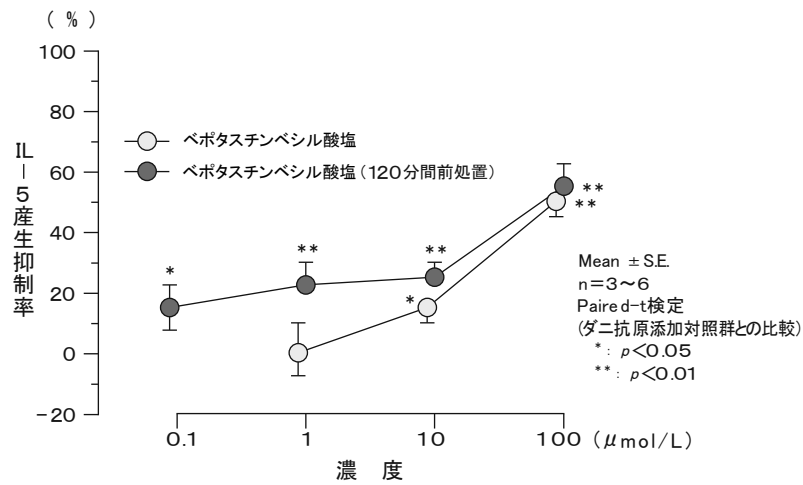
マウスにおける抗原誘発末梢血好酸球増多抑制作用



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⁷⁾。

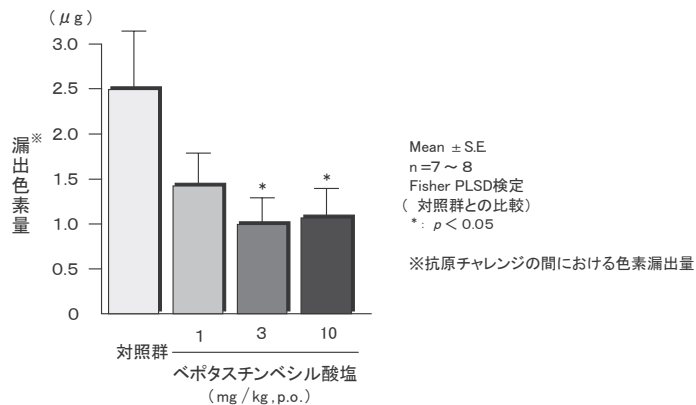
抗原刺激によるヒト末梢血単核球からの IL-5 産生抑制作用



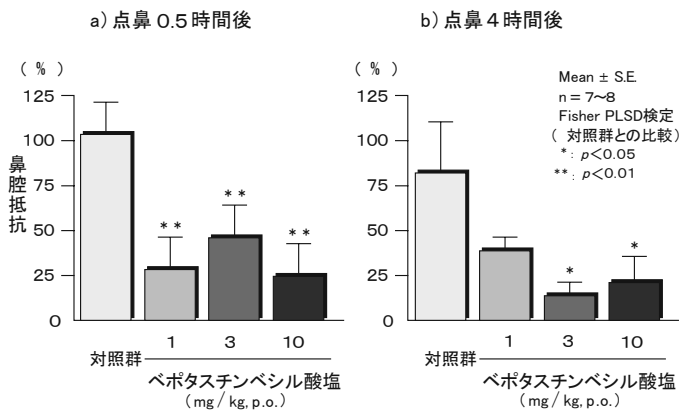
4) アレルギー疾患モデルに対する作用

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^{2, 3)}。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⁸⁾。

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



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⁹⁾。

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¹⁰⁾。

<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²⁾。(「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

約 1.2 時間

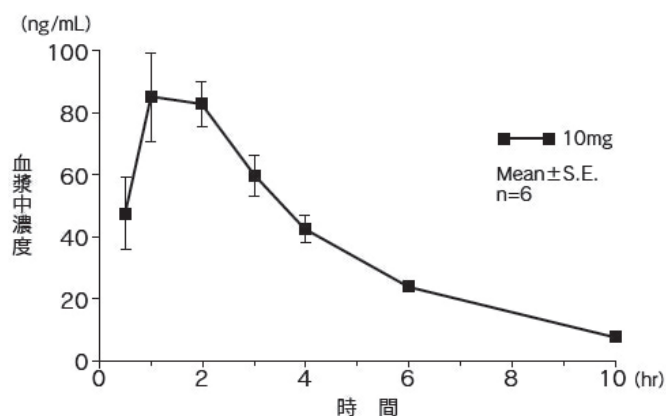
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

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¹¹⁾、 $t_{1/2}$ 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¹¹⁾。



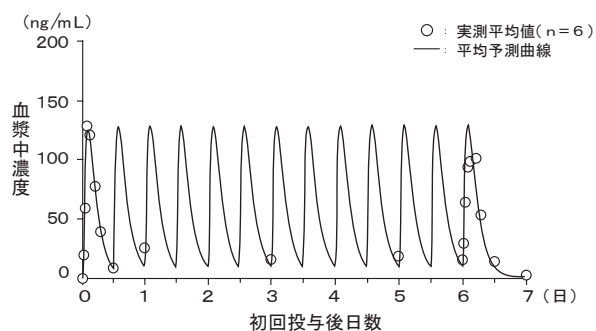
| Tmax (hr) | Cmax (ng/mL) | $t_{1/2}$ (hr) | AUC _{0-∞} (ng·hr/mL) |
|-----------|--------------|----------------|-------------------------------|
| 1.2 ± 0.2 | 101.3 ± 3.5 | 2.4 ± 0.1 | 438.6 ± 29.1 |

(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¹²⁾。



| | 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)

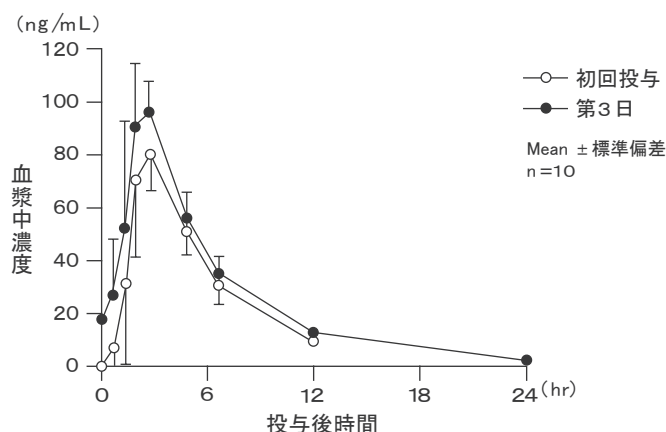
腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス6~70mL/min)にベポタスチンベシル酸塩5mg[普通錠]を単回経口投与した場合、腎機能正常者に比べ腎機能低下に伴い最高血漿中濃度は若干の上昇がみられ、AUCは明らかに上昇した。腎機能障害患者に反復経口投与したときの定常状態における最高血漿中濃度は腎機能正常者に比べ1.2~1.8倍に増加することが予測された¹³⁾。

| 腎機能障害患者の分類 (クレアチニンクリアランス) | 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¹⁴⁾。



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¹⁵⁾。

| 投与 | | T_{max} (hr) | C_{max} (ng/mL) | $AUC_{0-\infty}$ (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¹⁶⁾。

(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¹⁷⁾。

| | 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¹⁸⁾。

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)

トラフ値付近における血漿中ベポタスチン濃度

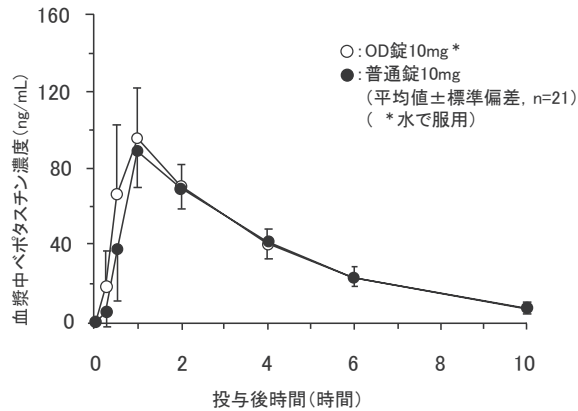
| | 小児患者 | | 健康成人 | |
|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | C_{9-11hr} *1 | C_{9-11hr} *2 | C_{9hr} | C_{10hr} |
| 5mg/回投与 (例数) | 4.1 ± 1.8 (31) | 5.2 ± 4.7 (30) | 5.4 ± 1.6 (20) | 3.9 ± 1.1 (20) |
| 10mg/回投与 (例数) | 9.4 ± 4.9 (40) | 8.2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

健康成人男子にベポタスチンベシル酸塩 10mg [OD 錠 : 従前処方品] とベポタスチンベシル酸塩 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、OD 錠 10mg は、普通錠 10mg と生物学的に同等であることが確認された。

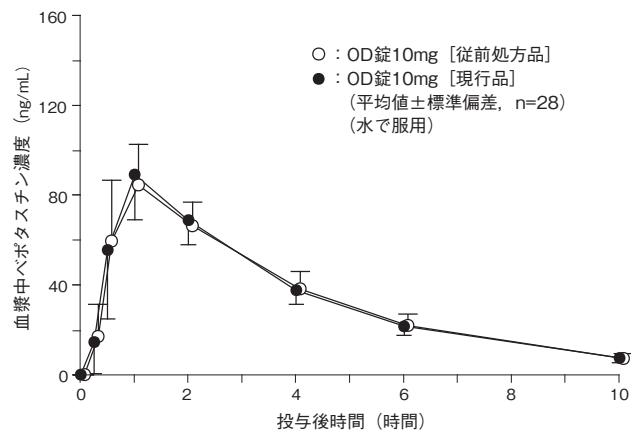


| 投与製剤 | Tmax (hr) | Cmax (ng/mL) | AUC _{0→10hr} (ng・hr/mL) | t _{1/2} (hr) |
|-----------|-----------|--------------|----------------------------------|-----------------------|
| OD錠 10mg* | 1.0±0.4 | 98.1±24.2 | 369.4±58.5 | 2.5±0.3 |
| 普通錠 10mg | 1.1±0.4 | 91.1±16.5 | 351.9±48.1 | 2.4±0.3 |

(平均値±標準偏差、n=21)
(*水で服用)

(現行品と従前処方品の生物学的同等性)

健康成人男子にベポタスチンベシル酸塩 OD錠 10mg の現行品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、OD錠 10mg の現行品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¹⁸⁾。



| 投与製剤 | Tmax* (hr) | Cmax (ng/mL) | AUC _{0→10hr} (ng・hr/mL) | t _{1/2} (hr) |
|------------------|------------------|--------------|----------------------------------|-----------------------|
| 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 |
| 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

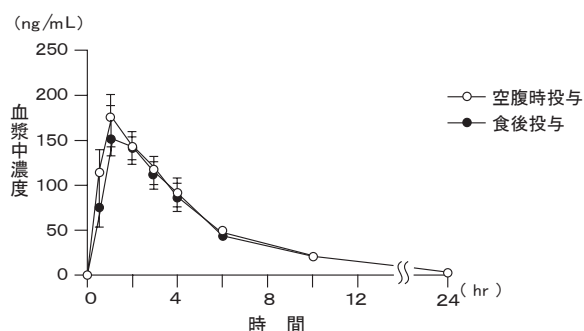
(5) 食事・併用薬の影響

(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¹¹⁾。

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, $n = 6$)

(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

該当資料なし

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¹⁹⁾。

(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 K_a は $5.10hr^{-1}$ と推定された¹⁹⁾。

(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¹¹⁾。

(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 K_e は $0.31hr^{-1}$ と推定された¹⁹⁾。

(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¹⁹⁾。

(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¹⁹⁾。

(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²⁰⁾。

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^{11, 12)}。

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²¹⁾。

(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²²⁾。

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²²⁾。

(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 Cmax の 0.40 μ g 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 Cmax 値の約 1/40 であった²²⁾。

(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²³⁾。

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. |
| ハーダー腺 | 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. |

| 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 |
| 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20mg1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¹¹⁾。

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²⁴⁾。

(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^{11, 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。

(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²⁵⁾。

8. 透析等による除去率

血液透析：[普通錠] 約 40%²⁶⁾

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

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ので、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。〕

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。
- 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、好発季節を考慮して、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。

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

本剤は使用成績等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(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）

(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 | 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、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

該当資料なし

(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

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

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。

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。〕

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）。

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。〕

[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)本剤は舌の上へのせ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。

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 ¹⁾ 。 |
| 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 ²⁷⁾ 。 |
| 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 ²⁷⁾ 。 |
| | ラット | 摘出子宮筋自動運動を100 μ Mで抑制した ²⁷⁾ 。 |
| 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 ²⁷⁾ 。 |
| | 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 ²⁷⁾ 。 |

(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^{28~30)}

| 動物種 | 投与経路 | | 経口 | 静注 |
|------------|------|---|--------------|-----------|
| | 雄 | 雌 | | |
| ラット (6 週齢) | 雄 | | > 2000 mg/kg | 130 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] ³¹⁾

| 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 |

(2) 反復投与毒性試験

1) 4 週間投与 ^{32, 33)}

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/日以上以上の群で散瞳、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/日以上以上の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 ^{32, 33)}

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/日の雄の群で体重抑制が観察された。200mg/kg/日以上以上の群で散瞳が、200mg/kg/日以上以上の群の雄及び 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/日以上以上の群の雄及び 200mg/kg/日以上以上の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/日以上以上の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] ³⁴⁾

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/日以上以上の群の雄及び 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³⁵⁾

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^{36, 37)}

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^{38~40)}

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^{41, 42)}

ラット及びマウスを用いた24ヵ月経口投与試験（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ヵ月で投与中止）においてがん原性は認められなかった。なお、マウス（21ヵ月間、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変化と考えられた。

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

- ベポタスチンベシル酸塩錠「タナベ」：3年6ヵ月（安定性試験結果に基づく）
- ベポタスチンベシル酸塩OD錠「タナベ」：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 |
|-----------------------------|----------|
| ベポタスチンベシル酸塩錠 5mg 「タナベ」 | 褐色 |
| ベポタスチンベシル酸塩錠 10mg 「タナベ」 | 青色 |
| ベポタスチンベシル酸塩 OD 錠 5mg 「タナベ」 | 橙色 |
| ベポタスチンベシル酸塩 OD 錠 10mg 「タナベ」 | 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。

6. 包装

| | |
|-----------------------------|--------------------|
| ベポタスチンベシル酸塩錠 5mg 「タナベ」 | : 100 錠 (10 錠×10) |
| ベポタスチンベシル酸塩錠 10mg 「タナベ」 | : 100 錠 (10 錠×10) |
| | 500 錠 (10 錠×50) |
| | 1,000 錠 (10 錠×100) |
| | 140 錠 (14 錠×10) |
| | 500 錠 (バラ) |
| ベポタスチンベシル酸塩 OD 錠 5mg 「タナベ」 | : 100 錠 (10 錠×10) |
| ベポタスチンベシル酸塩 OD 錠 10mg 「タナベ」 | : 100 錠 (10 錠×10) |
| | 500 錠 (10 錠×50) |
| | 1,000 錠 (10 錠×100) |

7. 容器の材質

ベポタスチンベシル酸塩錠 「タナベ」

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

ベポタスチンベシル酸塩 OD 錠 「タナベ」

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 :

タリオン

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 (日本)

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 |
|-----------------------------|------------|------------------|
| ベポタスチンベシル酸塩錠 5mg 「タナベ」 | 2016年8月15日 | 22800AMX00539000 |
| ベポタスチンベシル酸塩錠 10mg 「タナベ」 | 2016年8月15日 | 22800AMX00538000 |
| ベポタスチンベシル酸塩 OD 錠 5mg 「タナベ」 | 2016年8月15日 | 22800AMX00537000 |
| ベポタスチンベシル酸塩 OD 錠 10mg 「タナベ」 | 2016年8月15日 | 22800AMX00536000 |

[注1]2017年10月に田辺製薬販売株式会社（現 ニプロESファーマ株式会社）が田辺三菱製薬株式会社より製造販売承認を承継

[注2]2025年4月にニプロ株式会社がニプロESファーマ株式会社より製造販売承認を承継

11. 薬価基準収載年月日

ベポタスチンベシル酸塩錠 5mg・10mg 「タナベ」 : 2017年12月8日

ベポタスチンベシル酸塩 OD 錠 5mg・10mg 「タナベ」 : 2017年12月8日

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

一部変更承認年月日 : 2019年11月6日

内容 : 小児における効能・効果及び用法・用量を追加

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

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 |
|--------------------------------|-------------|-----------------------|-----------|
| ベポタスチンベシル酸塩錠 5mg 「タナベ」 | 126048901 | 4490022F1046 | 622604801 |
| ベポタスチンベシル酸塩錠 10mg 「タナベ」 | 126049601 | 4490022F2042 | 622604901 |
| ベポタスチンベシル酸塩 OD 錠 5mg 「タナベ」 | 126046501 | 4490022F3030 | 622604601 |
| ベポタスチンベシル酸塩 OD 錠 10mg 「タナベ」 | 126047201 | 4490022F4037 | 622604701 |

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) Kato, M. et al. : *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1997 ; **47** (II) 10 : 1116-1124
- 2) 谷藤 直子 他 : *日本薬理学雑誌* 1997 ; **110** : 19-29
- 3) 本田 浩子 他 : *薬理と治療* 1997 ; **25** (4) : 879-888
- 4) 松原 茂樹 他 : *薬理と治療* 1997 ; **25** (4) : 895-900
- 5) Sakai, A. et al. : *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1997 ; **47** (II) 8 : 954-958
- 6) Ueno, M. et al. : *Pharmacology* 1998 ; **57** (4) : 206-214
- 7) Kaminuma, O. et al. : *Biol. Pharm. Bull.* 1998 ; **21** (4) : 411-413
- 8) 村田 隆司 他 : *アレルギー* 1997 ; **46** (7) : 576-584
- 9) 古江 増隆 他 : *臨床と研究* 2004 ; **81** (6) : 1067-1070
- 10) 石橋 康正 他 : *臨床医薬* 1997 ; **13** (5) : 1187-1197
- 11) 横田 秀雄 他 : *臨床医薬* 1997 ; **13** (5) : 1137-1153
- 12) 門阪 利雄 他 : *臨床医薬* 1997 ; **13** (5) : 1155-1168
- 13) 川島 一剛 他 : *臨床医薬* 2003 ; **19** (6) : 637-648
- 14) 熊谷 雄治 他 : *臨床医薬* 1997 ; **13** (5) : 1169-1185
- 15) 社内資料 : 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
- 16) 鵜飼幸太郎 他 : *臨床医薬* 1997 ; **13** (5) : 1401-1412
- 17) 小児と成人の薬物動態の比較 (社内資料)
- 18) 社内資料 : タリオン OD 錠の生物学的同等性に関する資料
- 19) 社内資料 : 母集団薬物動態解析報告書-TAU-284- (抜粋)
- 20) 社内資料 : 血漿蛋白結合に関する資料
- 21) 社内資料 : ベポタスチンベシル酸塩 (TAU-284) の中枢移行性
- 22) 築本美喜子 他 : *薬物動態* 1997 ; **12** (5) : 439-459
- 23) 大橋 力也 他 : *薬物動態* 1997 ; **12** (5) : 417-438
- 24) 社内資料 : 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
- 25) Ohashi, R. et al. : *Drug Metab Dispos.* 2006 ; **34** (5) : 793-799
- 26) 大石 哲也 他 : *臨床透析* 2004 ; **20** (12) : 1595-1600
- 27) 成田 寛 他 : *薬理と治療* 1997 ; **25** (4) : 907-924
- 28) 社内資料 : 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-
- 29) 社内資料 : 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-
- 30) 社内資料 : 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-
- 31) 社内資料 : ベポタスチンベシル酸塩の単回投与毒性試験
- 32) 小口 敦 他 : *応用薬理* 1997 ; **53** (4, 5) : 299-318

- 33) 小口 敦 他：応用薬理 1997；53 (4, 5)：319-326
- 34) 社内資料：ベポタスチンベシル酸塩の反復投与毒性試験
- 35) 西田 敦之 他：応用薬理 1997；53 (4, 5)：327-349
- 36) 社内資料：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
- 37) 社内資料：ベポタスチンベシル酸塩のマウスにおける抗原性試験
- 38) 社内資料：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
- 39) 社内資料：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
- 40) 社内資料：ベポタスチンベシル酸塩のマウスを用いた小核試験
- 41) 社内資料：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-
- 42) 社内資料：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-

2. その他の参考文献

X II. 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、皮膚疾患に伴う掻痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚掻痒症） ＜小児＞ アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚掻痒症）に伴う掻痒 |
| 【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、皮膚疾患に伴う痒疹（湿疹、皮膚炎、皮膚掻痒症、痒疹） | アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う掻痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚掻痒症） | 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