



貯 法：室温保存、開封後は湿気を避けて保存のこと
 使用期限：外箱、容器に使用期限を表示

	錠5mg	錠10mg
承認番号	22000AMX01544	22000AMX01527
薬価収載	2008年6月	
販売開始	2000年10月	
再審査結果	2010年6月	
効能追加	2002年1月	
用法追加	2015年5月	

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

【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

【組成・性状】

販売名	タリオン錠5mg	タリオン錠10mg
成分・含量 (1錠中)	日局 ベポタスチンベシル酸塩 5mg	10mg
添加物	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	
剤形	フィルムコーティング錠	
色調	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

【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、皮膚痒痒症)

<小児>

アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患(湿疹・皮膚炎、皮膚痒痒症)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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

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。〕

2. 重要な基本的注意

- 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2参照
- 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。
- 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。
- 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。

3. 副作用

<成人>

臨床試験(治験)：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(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¹⁾：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)：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。

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. 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。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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。〕
- 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。〕

6. 小児等への投与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)。

7. 適用上の注意

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。〕

【薬物動態】

1. 血漿中濃度^{2,3)}

<成人>

健康成人男子にベボタスチンベシル酸塩2.5~40mgを単回経口投与した時のベボタスチンの薬物速度論的パラメータは以下の通りである。

投与量 (mg)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
2.5	0.8±0.1	22.4±2.1	113.7±7.0	3.3±0.3
5	1.2±0.2	46.2±4.0	203.6±6.7	2.5±0.1
10	1.2±0.2	101.3±3.5	438.6±29.1	2.4±0.1
20	1.5±0.3	199.5±13.1	879.7±60.6	2.3±0.1
40	1.6±0.3	393.6±23.7	1916.4±81.1	2.9±0.2

(平均値±標準誤差, n=6)

20mg1日2回7日間の反復投与によっても蓄積性は認められず、投与開始2日目には血漿中濃度推移はほぼ定常状態に達した(最終投与後のCmax=138.4±9.6ng/mL、平均値±標準誤差, n=6)。血漿中ベボタスチン濃度に及ぼす食事の影響はほとんど認められなかった。

<小児>⁴⁾

7~15歳の小児通年性アレルギー性鼻炎患者及び小児アトピー性皮膚炎患者にベボタスチンベシル酸塩10mg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時間の血漿中ベボタスチン濃度は以下の通りである。

	通年性アレルギー性鼻炎患者		アトピー性皮膚炎患者
	C1-3hr	C9-11hr	C9-11hr
平均値±標準偏差 (例数)	92.0±56.1 (62)	8.2±4.0 (43)	8.3±4.1 (106)

(ng/mL)

2. 代謝・排泄

血漿及び尿中に代謝物はほとんど認められず、投与後24時間までに投与量の75~90%が未変化体(ベボタスチン)として尿中に排泄された。

3. 血漿蛋白結合率

健康成人男子に10mg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。

4. 腎機能障害患者での血漿中濃度⁵⁾

腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス6~70mL/min)にベボタスチンベシル酸塩5mg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。

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)

5. 高齢者での血漿中濃度⁶⁾

高齢者(クレアチニンクリアランス61.7~126.7mL/min)にベボタスチンベシル酸塩10mgを1日2回3日間反復経口投与したときの最終投与後の最高血漿中濃度は103.8±13.2ng/mL(平均値±標準偏差, n=10)であった。

【臨床成績】

1. 臨床効果

<成人>

(1) アレルギー性鼻炎^{7~9)}

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。

(2) 蕁麻疹^{10~13)}

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、プラセボを対照薬とした慢性蕁麻疹の二重盲検比較試験において、本剤はプラセボと比較し痒疹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		最終投与時		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	
痒疹	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	

(3) 皮膚疾患に伴う痒疹(湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚痒疹症)¹⁴⁾

湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚痒疹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)、痒疹群73.2% (30/41)、皮膚痒疹症60.0% (24/40)であった。

<小児>

(1) アレルギー性鼻炎^{15,16)}

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。

(2) アトピー性皮膚炎¹⁷⁾

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疹スコア(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)。

2. 眠気及び精神運動能に対する影響^{13,15~18,29)}

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) 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。

3) 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。

【薬効薬理】

1. ヒスタミンH₁受容体拮抗作用^{19~21)}

1) ベボタスチンベシル酸塩はH₁受容体に対して選択的親和性を示し、5-HT₂、α₁、α₂、muscarinic受容体等に対しては親和性を示さなかった。

2) ベボタスチンベシル酸塩はヒスタミンによる皮膚血管透過性亢進(ラット、モルモット)を経口投与で抑制し、in vitroにおいてはヒスタミンによるモルモットの摘出平滑筋(気管支、回腸)の収縮を濃度依存的に抑制する。

2. I型アレルギー反応抑制作用^{20~23)}

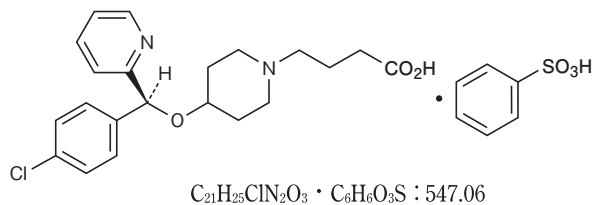
1) ベボタスチンベシル酸塩は経口投与により受身皮膚アナフィラキシー(PCA)反応(ラット、モルモット)、アナフィラキシー性ショック(モルモット)ならびに抗原により誘発される気道収縮(モルモット)を抑制する。

- 2) ベポタスチンベシル酸塩は経口投与により実験的アレルギー性鼻炎モデル(モルモット)における鼻腔抵抗の上昇ならびに抗原により誘発される鼻粘膜の血管透過性亢進(ラット)を抑制する。
3. 好酸球に対する作用^{24,25)}
- 1) ベポタスチンベシル酸塩の経口投与は血小板活性化因子(PAF)(ラット、モルモット)及び抗原による(モルモット、マウス)好酸球浸潤を抑制する。
 - 2) ベポタスチンベシル酸塩の経口投与は抗原により誘発される末梢血中好酸球の増多(マウス)を抑制する。
4. サイトカインの産生に対する作用²⁶⁾
- ベポタスチンベシル酸塩はヒト末梢血単核球におけるインターロイキン-5の産生を抑制する(in vitro)。
5. その他の作用^{19,27,28)}
- 1) ベポタスチンベシル酸塩の中枢神経系、呼吸・循環器系、消化器系、自律神経系・平滑筋、腎機能、代謝系及び血液系の一般薬理試験において特記すべき所見は認められていない(マウス、ラット、モルモット、ウサギ及びイス)。
 - 2) ベポタスチンベシル酸塩の眠気誘発作用(マウス、ネコ)及び催不整脈作用(イス、モルモット)について検討したがこれらの作用は認められなかった。

6. 臨床薬理²⁹⁾
- 健康成人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。

【有効成分に関する理化学的知見】

- 一般名：ベポタスチンベシル酸塩(Bepotastine Besilate)
- 化学名：(S)-4-[4-(4-Chlorophenyl)pyridin-2-yl]methoxy]piperidin-1-yl] butanoic acid monobenzenesulfonate



- 性状：
 - ・白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。
 - ・酢酸(100)に極めて溶けやすく、水又はエタノール(99.5)にやや溶けにくい。
 - ・1gを水100mLに溶かした液のpHは約3.8である。
 - ・融点：159～163℃

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【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)

【主要文献】

- 1) 馬場駿吉：臨床医薬 2002;18(12):1371-1387
- 2) 横田秀雄 他：臨床医薬 1997;13(5):1137-1153
- 3) 門阪利雄 他：臨床医薬 1997;13(5):1155-1168
- 4) 田辺三菱製薬(株)：小児と成人の薬物動態の比較(社内資料)
- 5) 川島一剛 他：臨床医薬 2003;19(6):637-648
- 6) 熊谷雄治 他：臨床医薬 1997;13(5):1169-1185
- 7) 馬場駿吉 他：臨床医薬 1997;13(5):1217-1235
- 8) 馬場駿吉 他：臨床医薬 1997;13(5):1259-1286
- 9) 馬場駿吉 他：臨床医薬 1997;13(5):1307-1335
- 10) 石橋康正 他：臨床医薬 1997;13(5):1199-1215
- 11) 石橋康正 他：臨床医薬 1997;13(5):1237-1257
- 12) 石橋康正 他：臨床医薬 1997;13(5):1287-1306
- 13) 川島 眞 他：臨床医薬 2002;18(4):501-519
- 14) 石橋康正 他：臨床医薬 1997;13(5):1383-1400
- 15) 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)
- 16) 大久保公裕 他：アレルギー・免疫 2015;22(4):578-589
- 17) 川島 眞 他：臨床医薬 2015;31(3):235-251
- 18) 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)
- 19) Kato, M. et al. : Arzneimittel-Forsch/Drug Res 1997;47(10):1116-1124

- 20) 谷藤直子 他：日本薬理学雑誌 1997;110:19-29
- 21) 本田浩子 他：薬理と治療 1997;25(4):879-888
- 22) 坂本修身 他：薬理と治療 1997;25(4):889-894
- 23) 村田隆司 他：アレルギー 1997;46(7):576-584
- 24) Ueno, M. et al. : Pharmacology 1998;57(4):206-214
- 25) Sakai, A. et al. : Arzneimittel-Forsch/Drug Res 1997;47(8):954-958
- 26) Kaminuma, O. et al. : Biol. Pharm. Bull. 1998;21(4):411-413
- 27) 成田 寛 他：薬理と治療 1997;25(4):907-924
- 28) Shigenobu, K. et al. : Res. Commun. Pharmacol. Toxicol. 1997;2(3):163-174
- 29) 石橋康正 他：臨床医薬 1997;13(5):1187-1197

【文献請求先】

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
電話 0120-753-280

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

大阪市中央区道修町3-2-10

