



ビラスチン錠 20mg「明治」及び ビラスチン OD 錠 20mg「明治」の モルモット鼻炎モデルにおける 鼻炎症状及び鼻腔抵抗に与える作用評価

近田 翼¹⁾／阿部邦威¹⁾／瀧上淳一²⁾／平田沙也華²⁾／三浦有紀¹⁾／
田山夢珠¹⁾／北村弘一¹⁾

● 要約

ビラスチン錠 20mg「明治」及びビラスチン OD 錠 20mg「明治」(試験製剤)は、抗ヒスタミン薬であるビラノア®錠 20mg 及びビラノア®OD 錠 20mg (標準製剤)と有効成分を同量含有する同一剤型の後発医薬品として Meiji Seika ファルマ株式会社が開発した医薬品である。今回、標準製剤を対照として、モルモット抗原誘発性鼻炎モデルにおいて、即時型の鼻炎症状及び鼻腔抵抗の上昇抑制効果について評価した。

試験製剤及び標準製剤を粉砕・懸濁し、ビラスチンとして 1.5 mg/kg を、抗原誘発の 1 時間前に経口投与した。抗原誘発後の鼻炎症状観察と鼻腔抵抗測定を実施し、対照 (0.5% MC) 群と比較した。鼻炎症状指数において、対照群は 8.4 であったが、ビラスチン錠「明治」群、ビラノア®錠群、ビラスチン OD 錠「明治」群及びビラノア®OD 錠群は、それぞれ 2.8, 3.2, 2.6 及び 3.4 であり、対照 (0.5% MC) 群と比較していずれも有意に抑制された。ビラスチン錠「明治」群とビラノア®錠群間、ビラスチン OD 錠「明治」群とビラノア®OD 錠群間に有意差は認められなかった。

鼻腔抵抗において、対照 (0.5% MC) 群における鼻腔抵抗増加率の平均は 656.8% であった。ビラスチン錠「明治」群、ビラノア®錠群、ビラスチン OD 錠「明治」群及びビラノア®OD 錠群の鼻腔抵抗増加率の平均は、それぞれ 388.7%, 330.1%, 380.1% 及び 377.7% であり、対照 (0.5% MC) 群と比較していずれも有意に抑制された。ビラスチン錠「明治」群とビラノア®錠群間、ビラスチン OD 錠「明治」群とビラノア®OD 錠群間に有意差は認められなかった。

以上の結果より、ビラスチン錠 20mg「明治」ならびにビラスチン OD 錠 20mg「明治」は、モルモット鼻炎モデルにおいて、標準製剤と同様に即時型の鼻炎症状及び鼻腔抵抗の上昇を抑制することが確認された。

キーワード：ビラスチン，抗ヒスタミン薬，後発医薬品，モルモット，鼻炎モデル，有効性

1. はじめに

ビラスチンは、第二世代のヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬であり、ビラノア®錠 20mg が 2016 年 9 月に、水なしでも服用できるビラノア®OD 錠 20mg が 2021 年 9 月にそれぞれ日本国内での承認を取得

し、販売されている。Meiji Seika ファルマ株式会社が開発したビラスチン錠 20mg「明治」及びビラスチン OD 錠 20mg「明治」(以下、試験製剤と略す)は、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹及び皮膚疾患(湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症)に伴うそう痒を効能又は効果とするビラノア®錠 20mg 及びビラノア®

1) Meiji Seika ファルマ株式会社 2) シミックファーマサイエンス株式会社

OD錠20mg (製造販売元:大鵬薬品工業株式会社, 販売元:Meiji Seika ファルマ株式会社, 以下, 標準製剤と略す)¹⁾と有効成分(ピラスチン)を同量含有する後発医薬品である。

本試験では, モルモット抗原誘発性鼻炎モデルを用いて, 即時型の鼻炎症状及び鼻腔抵抗の上昇の抑制効果について評価した。本モデルは, Ovalbuminを用いてアレルギー反応を誘発することで, 鼻炎症状や鼻腔抵抗を非臨床で評価できるモデルであり, シミックファーマサイエンス株式会社にて構築された²⁾³⁾。

2. 試験方法

1) 使用動物

3週齢(受入時)の雄性モルモット(Slc:Hartley系, 日本エスエルシー株式会社, SPF)を8日間の検疫・馴化期間を経て実験に使用した。動物は, 金網床式金属製ケージ(D45×L50×H22.5cm)で, 1ケージに2~3匹飼育し, ケージは2週間に1回交換した。管理温度は22℃(許容範囲19~25℃), 管理湿度は50%(許容範囲30~70%), 換気回数は12~15回/時, 照明時間は7~19時(明暗各12時間)に維持した環境下で飼育した。飼育期間中, 水道水と固型飼料LRC4(Lot No. 250106, オリエンタル酵母工業株式会社)を自由摂取させた。

2) 使用薬剤と薬剤の調製

ピラスチン錠20mg「明治」及びピラスチンOD錠20mg「明治」(Meiji Seika ファルマ株式会社, 試験製剤), ビラノア®錠20mg及びビラノア®OD錠20mg(Meiji Seika ファルマ株式会社, 標準製剤)をそれぞれ1錠乳鉢及び乳棒で粉碎し, 0.5 w/v%メチルセルロース400溶液(0.5% MC溶液, 富士フイルム和光純薬株式会社)を少しずつ加えて懸濁し, ピラスチンとして0.3 mg/mLの懸濁液を調製して投与検体とした。

3) 感作物質及び誘発物質の調製

Ovalbumin (OVA, Sigma-Aldrich Corporation)を生理食塩液(扶桑薬品工業株式会社)にて溶解し, 初回感作用として1 mg/mL, 追加・最終感作用として10 mg/mL, 抗原誘発用として20 mg/mLに用時調製した(OVA生理食塩溶液)。

4) 鼻炎モデルの作製

1 mg/mLのOVA生理食塩溶液1 mL/bodyをモルモットの背部皮下に投与し(Day 0), 初回感作を行った。初回感作1週間後(Day 7)及び2週間後(Day 14)に, マイクロピペットを用いて10 mg/mL OVA生理食塩溶液を20 µLずつ両側の鼻腔内に投与し, 追加及び最終感作を行った。さらに最終感作の1週間後(Day 21), マイクロピペットを用いて20 mg/mL OVA生理食塩溶液を20 µLずつ両側の鼻腔内に投与して抗原抗体反応を誘発した。

5) 薬剤投与

抗原誘発の1時間前にディスポーザブルシリンジ及びディスポーザブルカテーテルを用いて各投与検体を経口投与した。投与量はピラスチンとして1.5 mg/kg, 投与容量は5 mL/kgとし, 対照群には0.5% MC溶液を同様に投与した。例数は, 各群n=5とした。なお, 投与は16~18時間の絶食下で行った。

6) 評価項目

(1) 鼻炎症状観察

OVA誘発直後から10分間及びOVA誘発10分後から鼻腔抵抗測定終了までの2時点で鼻炎症状の観察を行った。鼻炎症状として, くしゃみ, 鼻掻き行動, 鼻汁分泌, 鼻音, 呼吸緩徐, 呼吸数減少, チアノーゼ, 咳の有無を観察し, 評点[0; 異常なし, 1; 変化(発現)]をつけた。各測定時点における評点の合計を, 個体ごとの鼻炎症状指数として算出し, 各群の平均値を群間で比較した。

(2) 鼻腔抵抗測定

OVA誘発前及びOVA誘発15分後の2時点で, 総合呼吸機能測定システム(Pulmos-I, PULMOS-123-4CH-200238, 株式会社M.I.P.S.)を用いて鼻腔抵抗(nasal airway resistance, nRaw)を測定した。

各測定時点に1回, それぞれ100呼吸以上のnRawを測定し, 100呼吸分の平均値を各測定時間における個体のnRawとした。nRawの増加率を算出する計算式を以下に示す。

$$\begin{aligned} \text{nRawの増加率(\%)} &= \\ &(\text{測定時間のnRaw} - \text{誘発前のnRaw}) / (\text{誘発前のnRaw}) \\ &\times 100 \end{aligned}$$

7) 統計解析方法

Microsoft® Excel®を用いて, 平均値と標準誤差

を算出した。対照群に対する試験製剤群及び標準製剤群の比較検定について、鼻炎症状は、Aspin-Welchの近似検定、鼻腔抵抗は、Studentのt検定を用いた。また、試験製剤群及び標準製剤群の2群間比較検定について、鼻炎症状は、Wilcoxonの順位和検定、鼻腔抵抗は、Studentのt検定を用いた。いずれも、有意水準(p値)が0.05未満の場合に統計学的に有意であると判断し、p値については $p < 0.05$ と $p < 0.01$ を分けて表示した。なお、有意差検定には、Microsoft Windows版SAS® 9.4を使用した。

8) 動物倫理

本試験は、Meiji Seika ファルマ株式会社及びシミックファーマサイエンス株式会社両社の動物実験委員会で審査・承認された方法に従い、シミックファーマサイエンス株式会社 シミックバイオリサーチセンターで実施した。

3. 結 果

3.1 鼻炎症状

各群について、OVA誘発からOVA誘発10分後及びOVA誘発10分後から鼻腔抵抗測定終了までの2時点で鼻炎症状を観察し、得られた鼻炎症状指数の合計値を図1に示した。

鼻炎症状指数の平均値は、対照群は8.4であったが、ビラスチン錠「明治」群、ビラノア®錠群、ビラスチンOD錠「明治」群、ビラノア®OD錠群は、それぞれ、2.8、3.2、2.6、3.4であり、いずれも対照群と比較して有意に鼻炎症状を抑制していた(ビラスチン錠「明治」群; $p = 0.0237$, ビラノア®錠群; $p = 0.0047$, ビラスチンOD錠「明治」群; $p = 0.0025$, ビラノア®OD錠群; $p = 0.0166$)。また、ビラスチン錠「明治」群とビラノア®錠群の間及びビラスチンOD錠「明治」群とビラノア®OD錠群との間には有意差は認められなかった(ビラスチン錠「明治」群 vs ビラノア®錠群; $p = 0.5397$, ビラスチンOD錠「明治」群 vs ビラノア®OD錠群; $p = 0.6825$)。

3.2 鼻腔抵抗

OVA誘発前及び15分後の鼻腔抵抗を測定し、得られた各群の鼻腔抵抗の増加率を図2に示した。

鼻腔抵抗の増加率の平均値は、対照群は656.8%であったが、ビラスチン錠「明治」群、ビラノア®

錠群、ビラスチンOD錠「明治」群、ビラノア®OD錠群は、それぞれ、388.7%、330.1%、380.1%、377.7%であり、いずれも対照群と比較して鼻腔抵抗の増加を有意に抑制していた(ビラスチン錠「明治」群; $p = 0.0485$, ビラノア®錠群; $p = 0.0498$, ビラスチンOD錠「明治」群; $p = 0.0399$, ビラノア®OD錠群; $p = 0.0432$)。また、ビラスチン錠「明治」群とビラノア®錠群の間及びビラスチンOD錠「明治」群とビラノア®OD錠群の間には有意差は認められなかった(ビラスチン錠「明治」群 vs ビラノア®錠群; $p = 0.6555$, ビラスチンOD錠「明治」群 vs ビラノア®OD錠群; $p = 0.9806$)。

4. 考 察

ビラスチン錠20mg「明治」、ビラスチンOD錠20mg「明治」は、それぞれ先発医薬品であるビラノア®錠20mg、ビラノア®OD錠20mgの後発医薬品として、Meiji Seika ファルマ株式会社が開発し、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い製剤評価(溶出試験およびヒトでの生物学的同等性試験)を実施し、先発医薬品と同等であることが示された医薬品である。

ビラスチンは、 H_1 受容体拮抗薬であり、第二世代抗ヒスタミン薬に大別される。本邦における「鼻アレルギー診療ガイドライン2024」では、理想的な抗ヒスタミン薬の条件として、①速効性があり、効果が持続する、②副作用(眠気、作業効率の低下など)が少ない、③長期投与ができる(安全性)、④投与回数が1日1~2回でアドヒアランスがよいことを挙げている⁴⁾。これに対しビラスチンは、ビラノア®錠20mg 1日1回での用法・用量で、国内臨床試験において、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またはかゆみの各症状の改善が投与早期から認められ、国内外臨床試験で眠気の発現率はプラセボと同程度であったこと、また海外臨床試験において、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、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いことが確認されている。また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る薬剤であると評価されている⁵⁾。

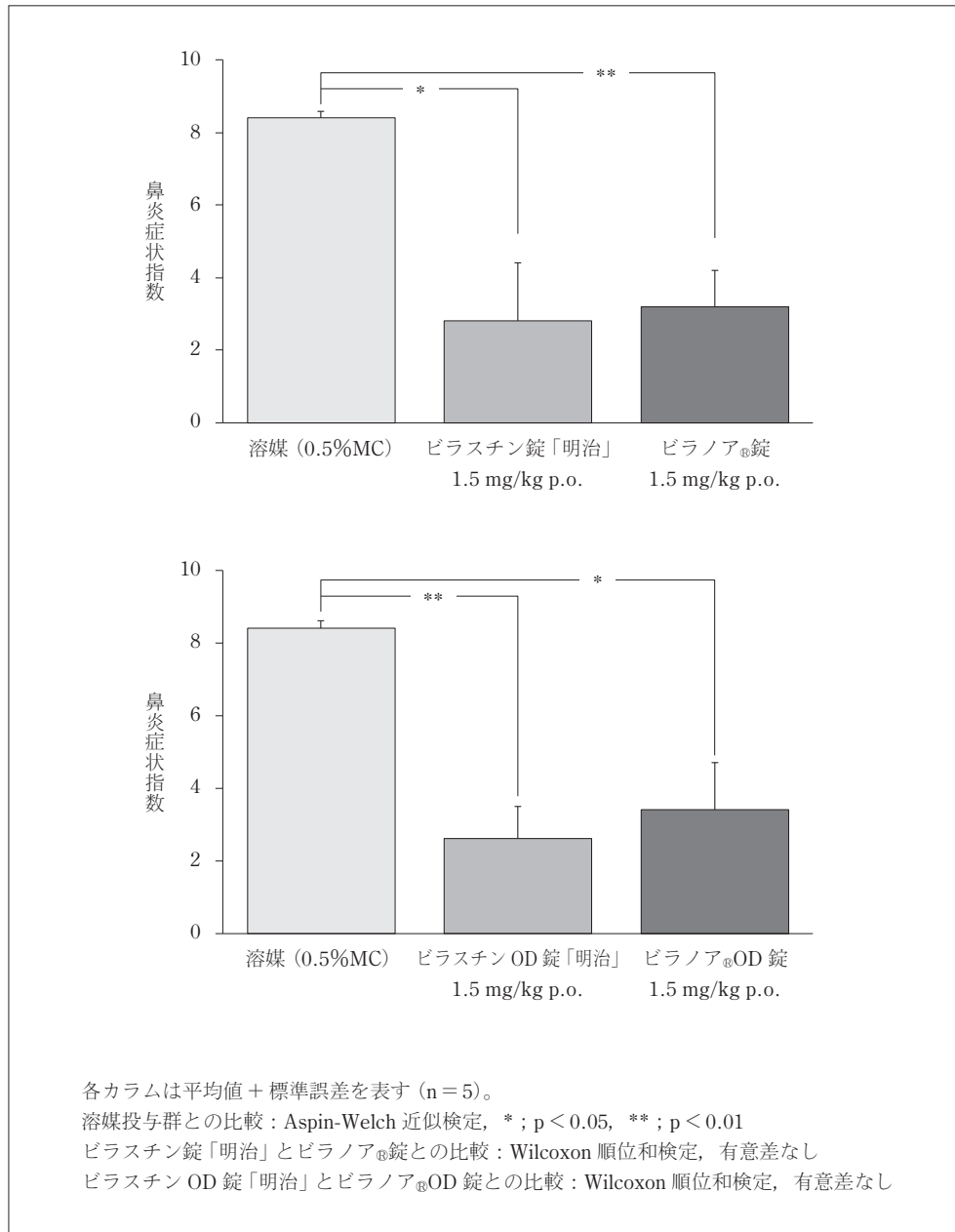


図1 試験製剤及び標準製剤が抗原誘発性鼻炎症状に与える影響

本試験では、シミックファーマ株式会で確立されたモルモット抗原誘発性鼻炎モデルを用いて、試験製剤が即時型の鼻炎症状及び鼻腔抵抗に与える影響について、標準製剤の作用と比較検討した。鼻炎症状として、くしゃみ、鼻掻き行動、鼻汁分泌、鼻音、呼吸緩徐、呼吸数減少、チアノーゼ、咳の有無を観察しており、ヒトでみられるアレルギー症状を広く評価した。その結果、試験製剤及び標準製剤それぞれ、モルモットにピラスチンとして 1.5 mg/kg を経口投与すると、いずれの製剤も対照群に比較して、鼻炎症状及び鼻腔抵抗を有意に抑制した。ま

た、試験製剤と標準製剤間には有意な差は認められなかった。

本試験では、ピラスチンとして、1.5 mg/kg を経口投与した。この用量は、モルモットを用いた別モデルでのピラスチンの有効性評価データを参考に、本モデルを用いたピラスチンの用量設定試験を実施し、その結果より、対照群に比べて有意な有効性が確認できる用量として設定した。なお、ピラスチンの臨床用量は 20 mg (約 0.3 mg/kg ; ヒトの体重 60 kg として換算) であり、1.5 mg/kg の用量は、臨床用量を大きく上回るものではない。

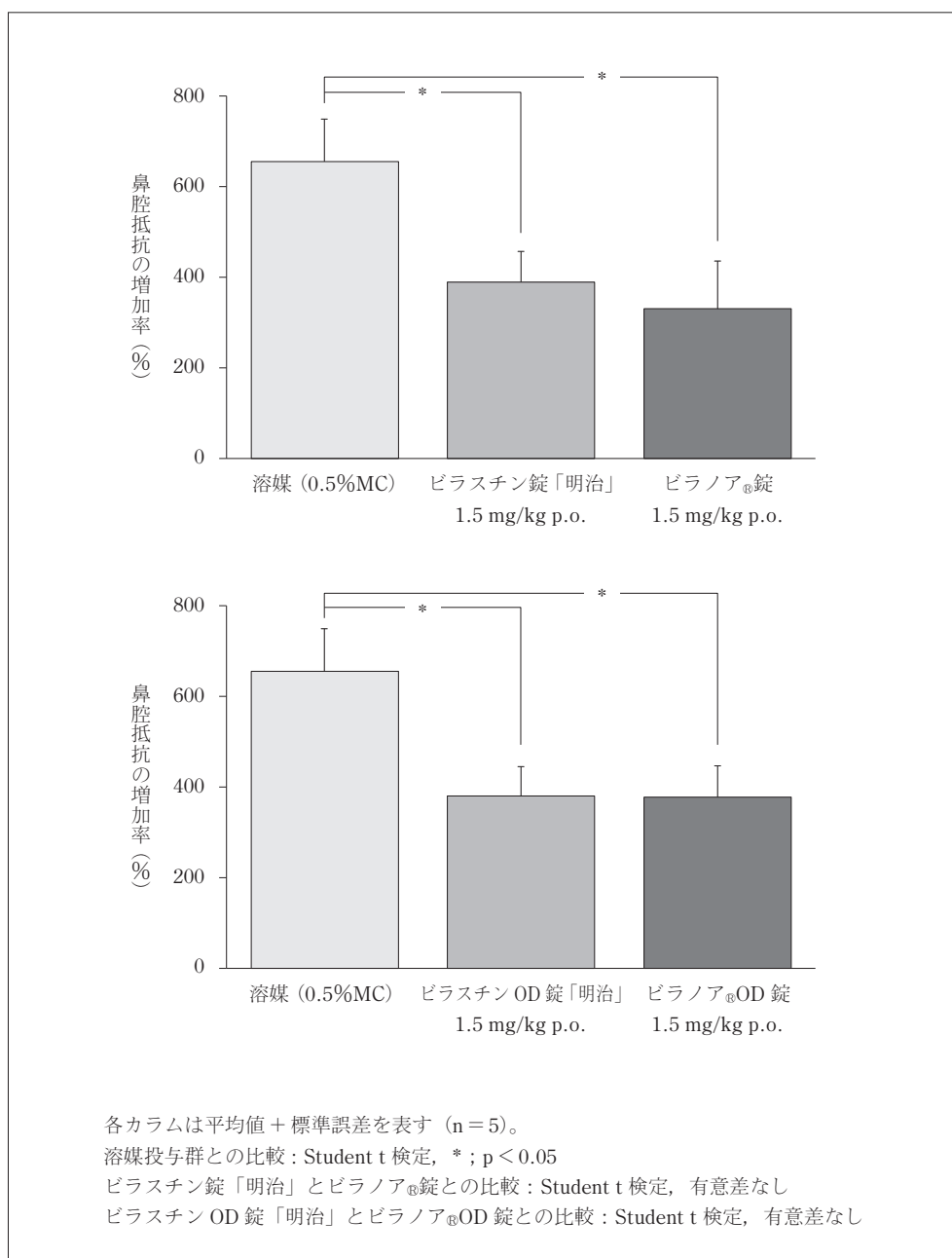


図2 試験製剤及び標準製剤が鼻腔抵抗値に与える影響

ヒトにビラスチン 20 mg 単回投与した際の C_{max} は, 277.86 ng/mL¹⁾ である。一方, 非臨床ではラットを用いて体内動態が検証されており, ラットに 5 mg/kg を単回投与した際の C_{max} が 269 ng/mL⁵⁾ であった。一方, 本試験で使用したモルモットでは体内動態の検証は行われていないものの, 1.5 mg/kg 経口投与後のモルモットでの血漿中濃度は, 臨床で確認される血漿中濃度を大きく上回る可能性は低いと考えられる。また, ラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験における最大無毒性量は 300 mg/kg⁵⁾ であり, 1.5 mg/kg 経口投与時は, 安全性面で

モルモットに影響が出る可能性は非常に低いと考える。

以上, ビラスチン錠 20mg「明治」及びビラスチン OD 錠 20mg「明治」がモルモット鼻炎モデルにおいて, 即時型の鼻炎症状及び鼻腔抵抗の上昇を抑制することを標準製剤の作用と比較検討した。その結果, ビラスチン錠 20mg「明治」及びビラスチン OD 錠 20mg「明治」は標準製剤と同様に鼻炎症状及び鼻腔抵抗の上昇を抑制することが確認された。

5. 利益相反

本試験は、Meiji Seika ファルマ株式会社が試験計画を立案し、試験計画書作成、試験実施と統計解析をシミックファーマサイエンス株式会社へ委託し実施した。なお、近田 翼，阿部邦威，三浦有紀，田山夢珠，北村弘一は，Meiji Seika ファルマ株式会社の社員である。

6. 文 献

- 1) ビラノア[®]錠 20mg 添付文書〔2026年1月改訂（第2版）〕/ ビラノア[®]OD 錠 20mg 添付文書〔2026年1月改訂（第3版）〕（大鵬薬品工業株式会社）
- 2) Fuchikami J, et al. Effect of serum thymic factor (FTS)

on antigen induced early and late phase nasal blockage in a guinea pig model of allergic rhinitis. Proceedings for Annual Meeting of The Japanese Pharmacological Society 2006; **79**

- 3) Kajiwara D, et al. Role of hematopoietic prostaglandin D synthase in biphasic nasal obstruction in guinea pig model of experimental allergic rhinitis. Eur J Pharmacol 2011; **667**: 389-395
- 4) 鼻アレルギー診療ガイドライン 2024 年版改訂第 10 版（日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会，鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会 編）
- 5) ビラノア[®]錠 20mg 審査報告書（平成 28 年 8 月 30 日 独立行政法人医薬品医療機器総合機構）