ヒスタミン二塩酸塩

第 2 部 CTD の概要（サマリー）

2.4 非臨床試験の概括評価

日本たばこ産業株式会社

目次

略号及び用語の定義一覧 3

2.4 非臨床試験の概括評価 4
2.4.1 非臨床試験計画概要 4
2.4.1.1 背景 4
2.4.1.2 個々の非臨床試験計画について 4
2.4.2 薬理試験 5
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 5
2.4.2.2 安全性薬理試験 5
2.4.2.3 代謝物，光学異性体，不純物の薬理作用 5
2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用 5
2.4.3 薬物動態試験 6
2.4.3.1 分析方法 6
2.4.3.2 吸収 6
2.4.3.3 分布 6
2.4.3.4 代謝 6
2.4.3.5 排泄 6
2.4.3.6 薬物動態学的薬物相互作用 6
2.4.4 毒性試験 7
2.4.4.1 単回投与毒性試験 7
2.4.4.2 反復投与毒性試験 7
2.4.4.3 遺伝毒性試験 7
2.4.4.4 がん原性試験 7
2.4.4.5 生殖発生毒性試験 7
2.4.4.6 局所刺激性試験 7
2.4.4.7 その他の毒性試験 7
2.4.5 総括及び結論 8
2.4.5.1 薬理試験（効力を裏付ける試験） 8
2.4.5.2 薬物動態試験 8
2.4.5.3 毒性試験 8
2.4.6 参考文献一覧 9

略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
BID	1 日 2 回投与（bis in die）
IgE	免疫グロブリン E（immunoglobulin E）
LD_{50}	50%致死量（50% lethal dose）
MCH	平均赤血球血色素量（Mean Corpuscular Hemoglobin）
MCV	平均赤血球容積（Mean Corpuscular Volume）
皮膚テスト	皮膚表面に傷をつけてアレルゲンエキスによるⅠ型アレルギーを皮膚反応で確認するテスト
スクラッチ	皮膚テスト実施時の傷のつけ方：切皮
プリック	皮膚テスト実施時の傷のつけ方：穿刺又は乱刺

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概要

2.4.1.1 背景

アレルギー疾患の診断において，個々の患者の症状を誘発する感作アレルゲンを特定することは重要である。感作アレルゲンを特定するために，特異的免疫グロブリン E（immunoglobulin E：IgE）の定量以外に，各種アレルゲンを患者に曝露し，患者の示す反応を観察する必要がある。その一つの診断方法として，各種アレルゲンを用いた皮膚テスト（プリック／スクラッチテスト）が開発され，アレルギー疾患の診断で使用されている。

ヒスタミン二塩酸塩溶液は，皮膚テスト実施時の最適な陽性対照として広く認知されている。海外の主要国ではヒスタミン二塩酸塩を主成分とする製剤が販売及び使用されているが，国内においては医師が試薬よりヒスタミン二塩酸塩溶液を調製して使用しているのが現状である。そのため，溶液調製の煩雑さや，調製方法が異なることによる反応性の違い及び溶液の安定性が問題とされる。また，ガイドラインで推奨されているにも関わらず，未承認薬であるため，使用時の手続きが煩雑であることも問題とされる。このような実態を背景として，ヒスタミン二塩酸塩溶液の製品化の要望書が一般社団法人日本アレルギー学会及び日本小児アレルギー学会から厚生労働省に提出され，未承認薬の開発企業の募集が行われた。このヒスタミン二塩酸塩の開発企業として，日本たばこ産業株式会社及び鳥居薬品株式会社が共同にて開発することを厚生労働省へ申し出た。

JTE-350（以下，本剤）は，1 バイアル 2 mL 中にヒスタミン二塩酸塩を 20 mg 含有する製剤であり，欧州等で ALK-Abelló A/S が販売している陽性対照薬（製品名：Soluprick® Positive control）と同一のものである。

本剤の承認申請区分は新効能医薬品，新用量医薬品及び剤形追加に係る医薬品（再審査期間中でないもの）に該当する。平成 17 年 3 月 31 日付薬食発第 0331015 号を参考に非臨床試験の実施項目を検討した。

ヒスタミン二塩酸塩溶液は皮膚テストの陽性対照としての用途が確立されており，医療現場においてその有効性，忍容性及び安全性が確認されている。また，ヒスタミンはその機能が長年にわたって十分に研究された既知の生理活性物質である。これらのことより，本申請に際して新たな非臨床試験は実施せず，ヒスタミン及びヒスタミン二塩酸塩の非臨床試験に関する成書及び公表論文の情報から，本剤の非臨床安全性評価として考察することは妥当であると判断した。

2.4.1.2 個々の非臨床試験計画について

(1) 薬理試験

ヒスタミンはその機能が長年にわたって十分研究された既知の生理活性物質である。また，本申請書に記載するヒスタミン二塩酸塩（及び添加剤）は，皮膚テスト実施時の陽性対照としての用途が確立されており，有効性，忍容性及び安全性が確認されている。

これらのことから，非臨床試験を実施することにより新たな情報が提供されるとは考えられないため，薬効薬理試験及び安全性薬理試験は実施していない。

(2) 薬物動態試験

ヒスタミンの薬物動態については成書及び公表論文に詳しく記載されている。また，皮膚テスト実施時にヒトの表皮層に取り込まれるヒスタミン量はごく微量であることから，内因性ヒスタミンの体内動態にほとんど影響しないと考えられる。したがって，新たな非臨床薬物動態試験は実施せず，成書及び公表論文の情報を引用した。

(3) 毒性試験

本剤の承認申請区分上，毒性に関する資料は不要であるため，非臨床毒性試験は実施していない。

なお，試薬として販売されているヒスタミン二塩酸塩の製品安全データシートから抜粋した急性毒性情報及び既報の文献から得られた亜急性毒性情報を引用した。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

ヒスタミンは肥満細胞に貯蔵される顆粒内メディエーターの一つであり [1)]，肥満細胞の表面でアレルゲン及びアレルゲン特異的 IgE 抗体が相互作用することで放出され [2)]，それが即時型のアレルギー反応の主な原因となる。

ヒスタミンは血管平滑筋細胞及び血管内皮細胞に作用し，血管の拡張性及び透過性を亢進させる [3), 4)]。その結果，浮腫，潮紅，血圧低下などを誘発する。

ヒスタミンが皮下注射された場合には，三重反応と呼ばれる特徴的な現象が引き起こされる。この現象は，(1) 数秒以内に注射部位周辺数ミリメートルに拡大し，数分で最大に達する局所性赤色斑, (2) 元の赤色斑から 1 cm ほど緩やかに拡大する，より鮮やかな潮紅すなわち発赤, (3) 1, 2 分で識別でき注射部位の元の小さな赤色斑と同じ部位に現れる膨疹から構成される。赤色斑はヒスタミンの直接的な血管拡張効果，発赤は血管拡張を間接的に引き起こすヒスタミン誘発性の軸索反射刺激，膨疹はヒスタミンの浮腫誘発によって起こる。これらの生理作用は，ヒスタミン H_1 受容体及び H_2 受容体を介して発現することが知られている [5)]。

2.4.2.2 安全性薬理試験

該当なし。

2.4.2.3 代謝物，光学異性体，不純物の薬理作用

該当なし。

2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用

該当なし。

2.4.3 薬物動態試験

ヒスタミンの薬物動態は，成書及び公表論文において以下のとおり報告されている。

2.4.3.1 分析方法

参考とした成書及び公表文献において，血清中ヒスタミンの測定には蛍光定量法が[6)]，また，血清中放射能の測定には液体シンチレーションカウンターが用いられた[7)]。

2.4.3.2 吸収

ラットにおける内因性ヒスタミンの血清中濃度は 50～62 ng/mL[6)]である。また，^{14}C-ヒスタミン（2.6 mg/kg）をラットに皮下投与したときの 1 及び 24 時間後における放射能の血清中濃度はそれぞれ 656 ng/g 及び 69 ng/g[7)]であり，放射能の消失は速やかである。

2.4.3.3 分布

ヒスタミンはほぼすべての哺乳動物の組織に含まれている[8)]。血漿中及びその他の体液中でのヒスタミンの濃度は一般的に非常に低いが，皮膚，気管支の粘膜及び腸管粘膜などの肥満細胞を多く含む組織ではヒスタミンの濃度は特に高い。

2.4.3.4 代謝

ヒスタミンは N-メチルヒスタミンに代謝された後，そのほとんどが N-メチルイミダゾール酢酸に代謝される。また，ヒスタミンはイミダゾール酢酸に代謝された後，最終的にイミダゾール酢酸リボシドに代謝される。

2.4.3.5 排泄

ヒスタミン及びその代謝物は日常的に尿中へ排泄される。また，^{14}C-ヒスタミン（6.6 μg/body）を静脈内投与したラットにおいて，投与後 24 時間までに投与放射能の 95%から 97%が尿中に排泄される[9)]。

2.4.3.6 薬物動態学的薬物相互作用

該当なし。

2.4.4 毒性試験

ヒスタミン二塩酸塩の単回投与毒性，反復投与毒性，遺伝毒性，がん原性，生殖発生毒性及び局所刺激性を目的とした試験は実施していない。

なお，その他の毒性試験の項に，試薬として販売されているヒスタミン二塩酸塩の製品安全データシートの急性毒性情報及び既報の文献から得られた亜急性毒性情報を記載した。

2.4.4.1 単回投与毒性試験

該当なし

2.4.4.2 反復投与毒性試験

該当なし

2.4.4.3 遺伝毒性試験

該当なし

2.4.4.4 がん原性試験

該当なし

2.4.4.5 生殖発生毒性試験

該当なし

2.4.4.6 局所刺激性試験

該当なし

2.4.4.7 その他の毒性試験

試薬として販売されているヒスタミン二塩酸塩の製品安全データシート [10]から抜粋した急性毒性情報及び既報の文献 [11]から得られた亜急性毒性情報を記載した。

急性毒性試験における 50%致死量（LD_{50}）は，マウスの経口投与で 2534 mg/kg，腹腔内投与で 184 mg/kg 及び静脈内投与で 370 mg/kg，ラットの腹腔内投与で 1550 mg/kg，モルモットの皮下投与で 1250 μg/kg，静脈内投与で 290 μg/kg 及び腹腔内投与で 4602 μg/kg であった。

ラットを用いた 28 日間反復皮下投与毒性試験（雌雄各 10-15 匹／群，投与量 : 0.5，5，100 mg/kg BID）の結果，主な所見としてヒスタミン二塩酸塩投与群で皮膚（投与部位）の炎症（0.5 及び 5 mg/kg BID 投与群の発現頻度は軽微）がみられ，また 100 mg/kg BID で体重の増加抑制及び貧血を示唆する赤血球パラメータの変化が，5 mg/kg BID 以上で MCV 及び MCH の増加も認められた。なお，これらの変化は休薬により回復性がみられた。以上から，本試験における無影響量は 0.5 mg/kg BID（1 mg/kg/day），無毒性量は 5 mg/kg BID（10 mg/kg/day）であった。

2.4.5 総括及び結論

2.4.5.1 薬理試験（効力を裏付ける試験）

ヒスタミンは肥満細胞に貯蔵される顆粒内メディエーターの一つであり，肥満細胞の表面でアレルゲン及びアレルゲン特異的 IgE 抗体が相互作用することで放出されることにより，即時型のアレルギー反応を引き起こす。

ヒスタミンは血管平滑筋細胞及び血管内皮細胞に作用し，血管の拡張性及び透過性を亢進させることにより，浮腫，潮紅，血圧低下等を誘発する。

ヒスタミンが皮下注射されると，ヒスタミンの直接的な血管拡張効果による局所性赤色斑，血管拡張を間接的に引き起こすヒスタミン誘発性の軸索反射刺激である発赤，ヒスタミンの浮腫誘発による膨疹が引き起こされ，これらはヒスタミン H_1 受容体及び H_2 受容体を介して発現することが知られている。

2.4.5.2 薬物動態試験

ヒスタミンはほぼすべての哺乳動物の組織内で日常的に生成されている内因性物質であり，一般的にヒスタミンの皮膚中濃度は高い。したがって，皮膚テストにより表皮層に取り込まれるごく微量のヒスタミンは, 内因性ヒスタミンの体内動態にほとんど影響しないと考えられる。なお, ヒスタミンは未変化体又はその代謝物として速やかに尿中へ排泄される。

2.4.5.3 毒性試験

ヒスタミン二塩酸塩の単回投与毒性，反復投与毒性，遺伝毒性，がん原性，生殖発生毒性及び局所刺激性を目的とした試験は実施していない。試薬として販売されているヒスタミン二塩酸塩の製品安全データシートから抜粋した急性毒性情報及び既報の文献から得られた亜急性毒性情報を記載した。

急性毒性試験における LD_{50} は，マウスの経口投与で 2534 mg/kg，腹腔内投与で 184 mg/kg 及び静脈内投与で 370 mg/kg, ラットの腹腔内投与で 1550 mg/kg, モルモットの皮下投与で 1250 μg/kg, 静脈内投与で 290 μg/kg 及び腹腔内投与で 4602 μg/kg であった。また，ラットを用いた 28 日間反復皮下投与毒性試験（投与量：0.5，5，100 mg/kg BID）における無影響量は 0.5 mg/kg BID（1 mg/kg/day），無毒性量は 5 mg/kg BID（10 mg/kg/day）であった。

2.4.6 参考文献一覧

1) Douglas WW. Histamine and 5-hydroxytryptamine (serotonin) and their antagonists. In: Gilman AG, Goodman LS, Rail TW, Murad F, editors. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 7th ed. Macmillan Publishing Company; 1985. p. 605-38.（CTD4.3-1）
2) Ishizaka T, Ishizaka K. Triggering of histamine release from rat mast cells by divalent antibodies against IgE-receptors. J Immunol. 1978 Mar;120(3):800-5.（CTD4.3-2）
3) Jin H, Koyama T, Hatanaka Y, Akiyama S, Takayama F, Kawasaki H. Histamine-induced vasodilation and vasoconstriction in the mesenteric resistance artery of the rat. Eur J Pharmacol. 2006 Jan 4;529(1-3):136-44.（CTD4.3-3）
4) Clough GF, Bennett AR, Church MK. Effects of H_1 antagonists on the cutaneous vascular response to histamine and bradykinin: a study using scanning laser Doppler imaging. Br J Dermatol. 1998 May;138(5):806-14.（CTD4.3-4）
5) Owen DA, Poy E, Woodward DF, Daniel D. Evaluation of the role of Histamine H_1- and H_2-receptors in cutaneous inflammation in the guinea-pig produced by histamine and mast cell degranulation. Br J Pharmacol. 1980 Aug;69(4):615-23.（CTD4.3-5）
6) Tasaka K. Histamine and the blood. In: Uvnäs B, editor. Histamine and histamine antagonists: handbook of experimental pharmacology. Springer-Verlag; 1991. p. 473-510.（CTD4.3-6）
7) Snyder SH, Axelrod J, Bauer H. The fate of C^{14}-histamine in animal tissues. J Pharmacol Exp Ther. 1964 Jun;144(3):373-9.（CTD4.3-7）
8) Skidgel RA, Kaplan AP, Erdös EG. Histamine, bradykinin, and their antagonists. In: Brunton LL, editor. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12th ed. McGraw-Hill; 2011. p. 911-35.（CTD4.3-8）
9) Schayer RW. The metabolism of ring-labeled histamine. J Biol Chem. 1952 May;196(2):469-75.（CTD4.3-9）
10) ナカライテスク株式会社. ヒスタミン二塩酸塩　製品安全データシート. 1999 年 2 月 22 日作成.（CTD4.3-10）
11) Karavodin L, Jensen R, Sarno M, Gehlsen K. Toxicology and toxicokinetics of acute and subchronic administration of histamine dihydrochloride in rats. Drug Chem Toxicol. 2003 Feb;26(1):35-49.（CTD4.3-11）