ヒスタミン二塩酸塩

第 2 部 CTD の概要（サマリー）

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1 緒言

日本たばこ産業株式会社

目次

2.6.1 緒言..... 3

2.6.1 緒言

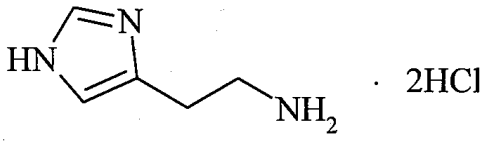
アレルギー疾患の診断において，個々の患者の症状を誘発する感作アレルゲンを特定することは重要である。特異的アレルゲンを特定するために，特異的免疫グロブリン E（immunoglobulin E : IgE）の定量以外に，各種アレルゲンを患者に曝露し，患者の示す反応を観察する必要がある。その一つの診断方法として，各種アレルゲンを用いた皮膚テスト（プリック／スクラッチテスト）が開発され，アレルギー疾患の診断で使用されている。

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，国内の多くの医療機関ではヒスタミン二塩酸塩溶液を試薬より調製して使用しているのが現状である。そのため，溶液調製する煩雑さや，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。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。

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を中心に要約した。

化学名：　2-(1*H*-Imidazol-4-yl)ethanamine dihydrochloride

化学構造式：



分子式：　$C_5H_{11}Cl_2N_3$

今回，表 1 に示す効能・効果及び用法・用量にて製造販売承認申請を行うこととした。

表 1　JTE-350 の製造販売承認申請の概要

申請区分	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）
販売名	アレルゲンスクラッチエキス陽性対照液「トリイ」ヒスタミン二塩酸塩
一般名	ヒスタミン二塩酸塩
含量	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 （ヒスタミン二塩酸塩 10 mg/mL）
効能・効果	診断 アレルゲンによる皮膚反応の陽性対照
用法・用量	診断 通常乱刺（プリック）又は切皮（スクラッチ）法により皮膚面に出血しない程度に傷をつけ，本剤 1 滴を滴下し，アレルゲン検査時の陽性対照とする。

ヒスタミン二塩酸塩

第 2 部 CTD の概要（サマリー）

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.2 薬理試験の概要文

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

2.6.2 薬理試験の概要文 4

2.6.2.1 まとめ 4
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 4
2.6.2.3 副次的薬理試験 4
2.6.2.4 安全性薬理試験 4
2.6.2.5 代謝物，光学異性体及び不純物の薬理作用 4
2.6.2.6 薬力学的薬物相互作用 4
2.6.2.7 考察及び結論 5
2.6.2.8 図表 5
2.6.2.9 参考文献 5

略号及び用語の定義一覧

略語及び用語	定義
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

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

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（プリック／スクラッチテスト）実施時の陽性対照としての用途が確立しており，有効性，忍容性及び安全性が確認されている[1)]。

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。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

効力を裏付けるヒスタミンの薬理作用については，成書及び公表論文において以下の通り報告されている。

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[2)]，肥満細胞の表面でアレルゲン及びアレルゲン特異的免疫グロブリン E 抗体が相互作用することで放出され[3)]，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[4), 5)]。その結果，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[6)]。

2.6.2.3 副次的薬理試験

該当なし。

2.6.2.4 安全性薬理試験

該当なし。

2.6.2.5 代謝物，光学異性体及び不純物の薬理作用

該当なし。

2.6.2.6 薬力学的薬物相互作用

該当なし。

2.6.2.7 考察及び結論

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及び安全性は証明されている。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とから，本剤を用いた新たな非臨床薬理試験は実施しなかった。

2.6.2.8 図表

該当なし。

2.6.2.9 参考文献

1) The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Soluprick® Positive control, 10 mg/mL, Solution for skin-prick test (histamine dihydrochloride), Soluprick® Negative control, Solution for skin-prick test. UKPAR. PL 10085/0019.（CTD5.4-4）
2) 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）
3) 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）
4) 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）
5) 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）
6) 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）

ヒスタミン二塩酸塩

第 2 部 CTD の概要（サマリー）

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3 薬理試験の概要表

日本たばこ産業株式会社

2.6.3 薬理試験の概要表

該当なし。