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

2.6.4 薬物動態試験の概要文

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

2.6.4 薬物動態試験の概要文 4

2.6.4.1 まとめ 4
2.6.4.2 分析方法 4
2.6.4.3 吸収 4
2.6.4.4 分布 4
2.6.4.5 代謝 4
2.6.4.6 排泄 5
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 5
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 5
2.6.4.9 考察及び結論 5
2.6.4.10 図表 5
2.6.4.11 参考文献 5

略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	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

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

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。また，ヒスタミンは未変化体又は代謝物として速やかに尿中へ排泄される。したがって，皮膚テスト（プリック／スクラッチテスト）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，ラット及びイヌにおける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。

以上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，薬物動態試験は実施していない。なお，ヒスタミンの薬物動態については，成書及び公表論文において以下の通り報告されている。

2.6.4.2 分析方法

参考とした成書及び公表論文において，血清中ヒスタミンの測定には蛍光定量法が[1)]，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[2)]。

2.6.4.3 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[1)]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[2)]であり，放射能の消失は速やかである。

2.6.4.4 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[3)]。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ように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。

2.6.4.5 代謝

ヒスタミンは速やかに代謝されて尿中に排泄されることが示されており[3)]，そのヒスタミンの代謝には 2 つの主要な経路が知られている。一つはイミダゾール環のメチル化であり，体内に広く分布するヒスタミン-N-メチルトランスフェラーゼによって N-メチルヒスタミンに代謝される。N-メチルヒスタミンはモノアミン酸化酵素によってそのほとんどが N-メチルイミダゾール酢酸に代謝される。また，ヒスタミンはジアミン酸化酵素により酸化的脱アミノ化を受けて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。

2.6.4.6 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[4)]。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

該当なし。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当なし。

2.6.4.9 考察及び結論

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く，体内のヒスタミンは未変化体又は代謝物として速やかに尿中へ排泄される。

ラットにおける内因性ヒスタミンの皮膚中濃度は 10 μg/g 以上[5)]であり，皮膚の総重量（43.7 g/body[6)]）を考慮すると，皮膚中に存在する内因性の総ヒスタミン量は 437 μg 以上と算出される。また，ラット及びイヌにおける内因性ヒスタミンの血液中濃度はそれぞれ 45 ng/mL 及び 58 ng/mL[1)]であり，総血液量（13.5 mL/body 及び 900 mL/body[7)]）を考慮すると，血液中に存在する内因性の総ヒスタミン量はそれぞれ 0.61 μg 及び 52 μg と算出される。更に，乱刺（プリック）法で本剤（10 mg/mL）が皮膚を通過すると考えられる液量は 0.003 μL[8)]であり，ヒトの表皮層に取り込まれるヒスタミン量（フリー体換算値として 0.018 μg）はラット及びイヌの生体中に存在する内因性ヒスタミンの量と比較してごく微量である。なお，皮膚面に出血しない程度に傷をつける切皮（スクラッチ）法においても乱刺（プリック）法と同様に皮膚を通過する液量はごく微量と考えられる。このことから皮膚テスト実施時にヒトの表皮層に取り込まれる量のヒスタミンをいずれの動物種に投与しても，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，非臨床薬物動態試験を実施しなかった。

2.6.4.10 図表

該当なし。

2.6.4.11 参考文献

1) 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）
2) 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）
3) 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）

4) Schayer RW. The metabolism of ring-labeled histamine. J Biol Chem. 1952 May;196(2):469-75.（CTD4.3-9）
5) Hardwick DC. Age changes in the histamine content of rat skin. J Physiol. 1954 Apr;124(1):157-65.（CTD4.3-12）
6) 花野　学，梅村　甲子郎，伊賀　立二，医薬品開発のためのファーマコキネティックス実験法．ソフトサイエンス社；1985．p. 477.（CTD4.3-13）
7) Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res. 1993 Jul;10(7):1093-5.（CTD4.3-14）
8) Bernstein IL. Proceedings of the task force on guidelines for standardizing old and new technologies used for the diagnosis and treatment of allergic diseases. J Allergy Clin Immunol. 1988 Sep;82(3 Pt 2):487-526.（CTD4.3-15）

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

2.6.5 薬物動態試験の概要表

日本たばこ産業株式会社

2.6.5 薬物動態試験の概要表

該当なし。