アレサガテープ 4mg
アレサガテープ 8mg

2.4

非臨床試験の概括評価

久光製薬株式会社

目　次

2.4　非臨床試験の概括評価 5
2.4.1　非臨床試験計画概略 5
2.4.2　薬理試験 7
2.4.2.1　効力を裏付ける試験 7
2.4.2.2　副次的薬理試験 7
2.4.2.3　安全性薬理試験 7
2.4.2.4　薬力学的薬物相互作用試験 9
2.4.3　薬物動態試験 9
2.4.3.1　分析法 9
2.4.3.2　吸収 9
2.4.3.3　分布 10
2.4.3.4　代謝 10
2.4.3.5　排泄 12
2.4.3.6　薬物動態学的薬物相互作用 12
2.4.4　毒性試験 13
2.4.4.1　単回投与毒性試験 13
2.4.4.2　反復投与毒性試験 13
2.4.4.3　遺伝毒性試験 16
2.4.4.4　がん原性試験 16
2.4.4.5　生殖発生毒性試験 16
2.4.4.6　局所刺激性試験 18
2.4.4.7　その他の毒性試験 19
2.4.5　総括及び結論 20
2.4.6　参考文献 23

略号一覧

略号	省略していない表現又は定義
HP-3060	エメダスチンフマル酸塩を 1cm^2 あたり 0.5mg 含有（0.5mg/cm^2）するテープ剤（総称） 申請製剤： 1 枚（8cm^2）中にエメダスチンフマル酸塩を 4mg 含有 1 枚（16cm^2）中にエメダスチンフマル酸塩を 8mg 含有
[^{14}C]エメダスチンフマル酸塩	^{14}C 標識体エメダスチンフマル酸塩
[^{14}C]HP-3060	^{14}C 標識体エメダスチンフマル酸塩を 1cm^2 あたり 0.5mg 含有（0.5mg/cm^2）するテープ剤

略号	省略していない表現又は定義
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	L-alanine: 2-oxoglutarate aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC_{0-t}	0～t 時間までの血中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	0～∞までの血中濃度-時間曲線下面積
BA	bioavailability：生物学的利用率
BCRP	breast cancer resistance protein：乳癌耐性蛋白質
ChE	cholinesterase：コリンエステラーゼ
CHO 細胞	chinese hamster ovary 細胞：チャイニーズハムスター卵巣細胞
C_{max}	単回又は反復投与時における最高血中濃度
CYP	cytochrome P450：チトクローム P450
F_2	second filial generation：第 2 世代
FMO	flavin-containing monooxygenase：フラビン含有モノオキシゲナーゼ
GLP	Good Laboratory Practice：平成 9 年 3 月 26 日付「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」、及び改正省令
GPT	glutamic pyruvic transaminase：グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
hERG	human ether-a-go-go related gene：ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
HPLC/RID	high performance liquid chromatography/radio isotope detector：高速液体クロマトグラフィー/放射能検出法
IC_{50}	50% inhibitory concentration：50%阻害濃度

略号	省略していない表現又は定義
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use：医薬品規制調和国際会議
K_i	阻害定数
LC/MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法
LD_{50}	50% lethal dose：50%致死量
LDH	lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
LSC	liquid scintillation counter：液体シンチレーションカウンター法
MATE	multidrug and toxic compound extrusion protein：多剤・毒性化合物排出蛋白質
MDR	multidrug resistance-associated protein：多剤耐性関連蛋白質
OAT	organic anion transporter：有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide：有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transpoter：有機カチオントランスポーター
P.I.I.	primary irritation index：一次刺激指数
TDI	time-dependent inhibition：時間依存的阻害
TK	toxicokinetics：トキシコキネティクス
t_{max}	最高血中濃度到達時間
UDP	uridine diphosphate：ウリジン二リン酸
UGT	UDP-glucuronosyltransferase：UDP-グルクロン酸転移酵素

用語の定義一覧

用語	定義
03 試験	季節性アレルギー性鼻炎を有する成人男女を対象とした反復投与試験（治験実施計画書番号：HP-3060-JP-03）

2.4　非臨床試験の概括評価

2.4.1　非臨床試験計画概略

HP-3060 は、有効成分としてエメダスチンフマル酸塩を含有するテープ剤である。HP-3060 及び既承認医薬品の経口剤において、いずれにおいても生体内ではエメダスチンとして作用していることから、一部の非臨床試験に関しては、エメダスチンフマル酸塩の公表文献等に基づき評価した。

また、HP-3060 の臨床適用経路は経皮であることから、動物を用いた非臨床試験では主に HP-3060（単位面積あたりの含量：0.5mg/cm^2）の経皮投与にて検討し、単回投与は 24 時間貼付、反復投与は 1 日 1 回 24 時間貼付とし、毎日貼り替えた。投与を個体あたり（mg/body）で行った場合は、各試験の群ごとの平均体重から算出したエメダスチンフマル酸塩の投与量（mg/kg）を投与量換算値（参考値）として示した。

なお、非臨床におけるリスク評価として、臨床用量における曝露量と比較する場合は、HP-3060 を用いた臨床試験（03 試験）での 8mg 反復投与時の投与 14 日目の血漿中エメダスチン曝露量の平均値（C_{max}：4.42ng/mL、$AUC_{0\text{-}24}$：88.8ng･hr/mL、2.7.6.3.5 参照）を用いた。

【薬理試験】

HP-3060 の有効成分であるエメダスチンフマル酸塩は、ヒスタミン H_1 受容体に対し拮抗作用を持ち [1)]、本邦においてアレルギー性鼻炎に対し経口剤として古くから使用されている。また、抗ヒスタミン作用に加え、アレルギー反応による肥満細胞からのケミカルメディエーター遊離抑制作用も併せ持つことが知られている [2, 3)]。このように、エメダスチンフマル酸塩のアレルギー性鼻炎に対する作用及びその機序は既に明らかになっていることから、効力を裏付ける試験では、HP-3060 を経皮投与したときの効果を検討することとし、ラットヒスタミン誘発血管透過性亢進モデルにおける HP-3060 の作用を評価した。

安全性薬理試験としては、HP-3060 又はエメダスチンフマル酸塩の心血管系及び呼吸系に対する影響を評価した。hERG 導入 CHO 細胞におけるカリウム電流（hERG 電流）の測定にはエメダスチンフマル酸塩を用いた。一方、イヌを用いた心血管系及び呼吸系に関する試験では HP-3060 を用い、臨床での用法を考慮して 24 時間経皮投与を行った。また、中枢神経系、心血管系（摘出心房収縮）、自律神経系、腎/泌尿器系、胃腸管系及びその他の器官系に対する作用（一般薬理作用）について公表文献に基づく評価を行った。

【薬物動態試験】

HP-3060 におけるエメダスチンの非臨床薬物動態は、安全性評価に用いたラット及びイヌについて検討した。

吸収は HP-3060 をラット及びイヌ（健常及び損傷皮膚）に単回経皮投与したときの血漿中エメダスチン濃度推移より評価した。また、反復投与時の薬物動態は反復経皮投与毒性試験における TK 試験より評価した。

分布は[^{14}C]HP-3060 をラットに単回及び反復経皮投与したときの組織中放射能濃度を評価した。*In vitro* の血漿蛋白結合率及び胎盤通過性については公表文献データより評価した。

代謝は[^{14}C]エメダスチンフマル酸塩を用いた各動物種の肝細胞及びヒト肝ミクロソーム、皮膚における代謝はヒト皮膚ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験より評価した。代謝酵素阻害作用は *in vitro* 試験にて評価した。*In vivo* における代謝、代謝酵素の同定については公表文献に基づいて評価した。

排泄は[^{14}C]HP-3060 をラットに単回経皮投与したときの尿及び糞中への放射能排泄率より評価した。また、胆汁排泄、腸肝循環、乳汁排泄については、公表文献に基づいて評価した。

薬物相互作用は薬物代謝酵素及びトランスポーターの阻害を *in vitro* 試験にて評価を行った。

【毒性試験】

HP-3060 の非臨床安全性評価を目的として、HP-3060 を用いたラット及びイヌ 4 週間反復経皮投与毒性試験、ウサギ皮膚一次刺激性試験、ミニブタ 13 及び 39 週間皮膚累積刺激性試験、モルモット皮膚感作性試験及びモルモット皮膚光感作性試験を実施し、エメダスチンフマル酸塩を用いたマウス中期皮膚発がん性試験、ウサギ生殖発生毒性試験（胚・胎児発生に関する試験）及びモルモット皮膚光毒性試験を実施した。単回投与毒性試験については、エメダスチンフマル酸塩の経口、静脈内及び皮下投与による毒性評価が公表文献により報告されているため、試験は実施しなかった。また、医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月）及び医薬品[redacted]（20[redacted]年[redacted]月）を行い、以下に示す助言を得た。

医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月）：

[redacted]と考える。ただし、[redacted]必要がある。また、[redacted]と考える。

[redacted]必要となる。[redacted]と考える。

医薬品[redacted]（20[redacted]年[redacted]月）：

[redacted]適切である。なお、[redacted]と考える。

これらの助言を踏まえ、4 週間を超える反復投与毒性試験、長期がん原性試験及びラット生殖発生毒性試験は実施せず、エメダスチンフマル酸塩の毒性試験の公表文献等をもとに再評価した。なお、これらの公表文献等の毒性試験については TK が実施されていなかったため、各動物種を用いた単回又は反復投与 TK 試験を実施し、得られた成績と臨床用量における曝露量を踏まえたうえで、それらの試験成績を再評価した。

HP-3060 の支持体として使用する[redacted]（商品名：[redacted]）は、簡易相

談（20[redacted]年 [redacted]月）において、新添加物に該当することを確認した。このため、製造元で実施された毒性試験成績をもとに安全性を評価した。

一部の予備試験を除き、重要な毒性試験は全て GLP 適合試験として医薬品毒性試験法ガイドライン又は ICH ガイドラインに準拠して実施した。

2.4.2　薬理試験

2.4.2.1　効力を裏付ける試験

HP-3060 を 24 時間経皮投与したときの抗ヒスタミン作用を、ラットヒスタミン誘発血管透過性亢進モデルを用いて評価した。HP-3060 0.5 及び 1.5mg/body（1.56～1.57 及び 4.67～4.68mg/kg）は、投与後 1 時間では血管透過性亢進作用の指標である色素量に影響を及ぼさなかったが、投与後 12 及び 24 時間において擬似投与群と比較して色素量の有意な低下を示し、その作用は用量依存的であった。一方、エメダスチンフマル酸塩 22mg/kg の経口投与では、投与後 1 時間において擬似投与群と比較して色素量の有意な低下が認められたが、投与後 12 時間及び 24 時間（44mg/kg/day；12 時間おき 2 回投与）では有意な変化は認められなかった（2.6.2.2.1 参照）。

モルモット及びラット前脳から調製した膜画分を用いて測定したエメダスチンフマル酸塩のヒスタミン H_1、H_2 及び H_3 受容体に対する結合親和性（K_i）は、それぞれ 1.3、49067 及び 12430nmol/L であった [4]。また、モルモット摘出回腸を用いた試験において、エメダスチンフマル酸塩はヒスタミン誘発収縮反応を抑制し、IC_{50} は 6.1nmol/L であった [1]。一方、エメダスチンフマル酸塩はアセチルコリン誘発収縮、ブラジキニン誘発収縮及びセロトニン誘発収縮も抑制したが、その IC_{50} はそれぞれ 31、340 及び 9.8μmol/L であった [1]。さらにエメダスチンフマル酸塩はヒト白血球においてロイコトリエン C_4 及びヒスタミン遊離を、ラット腹腔肥満細胞においてヒスタミン遊離を抑制し、またヒト好酸球の遊走抑制作用を示した [2, 3, 5]。

これらの結果から、エメダスチンフマル酸塩は H_1 受容体を介して抗ヒスタミン作用を示すと考えられ、一方で抗コリン作用、抗ブラジキニン作用及び抗セロトニン作用は弱いと考えられた。また、エメダスチンフマル酸塩はケミカルメディエーター遊離抑制作用も併せ持つことから、HP-3060 はこれらの機序が総合的に寄与し、アレルギー性鼻炎の症状を改善させることが期待される。

2.4.2.2　副次的薬理試験

該当する試験を実施しなかった。

2.4.2.3　安全性薬理試験

HP-3060 又はエメダスチンフマル酸塩の心血管系及び呼吸系に対する影響を hERG 導入 CHO 細胞並びにイヌを用いて評価した。

hERG 導入 CHO 細胞において、エメダスチンフマル酸塩は hERG 電流を濃度依存的に抑制し、IC_{50} は 0.24μmol/L（エメダスチンとして 72.58ng/mL）であった（2.6.2.4.1.1 参照）。また、イヌにおける血圧、心拍数、心電図、呼吸数、1 回換気量及び分時換気量に対して、HP-3060 は 144mg/body（15.93mg/kg）まで影響を及ぼさなかった（2.6.2.4.1.2 参照）。なお、このときの血漿中エメダス

チン濃度の C_{max} は 72.75ng/mL［雄性イヌに HP-3060 9mg/kg/day を経皮投与したときの投与 0 日目の血漿中エメダスチン濃度の C_{max}（41.1ng/mL）を投与量で補正（2.6.4.3.2.3 参照）］と推察された。ヒトに HP-3060 を反復投与したときの C_{max} は 4.42ng/mL であり、エメダスチンのヒト血漿中蛋白結合率 [6]から算出した血漿中非結合型エメダスチン濃度は 1.55ng/mL と推察されることから、エメダスチンが hERG 電流に影響を及ぼす濃度はヒトにおける血漿中非結合型濃度の 47 倍と考えられた。また、イヌの心血管系及び呼吸系に対し、ヒトにおける血漿中濃度の 16 倍以上でも影響を及ぼさなかった。これらの結果から、HP-3060 は心血管系及び呼吸系に対して重篤な副作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。

エメダスチンフマル酸塩の中枢神経系、心血管系（摘出心房収縮）、自律神経系、腎/泌尿器系、胃腸管系及びその他の器官系に対する作用（一般薬理作用）について公表文献に基づく評価を行った。

中枢神経系に対する影響を検討したマウスの一般症状及び行動観察において、エメダスチンフマル酸塩の 30mg/kg（経口投与）ではわずかな自発運動の抑制が認められ、100 及び 300mg/kg では自発運動の抑制、散瞳、体温低下が認められたが、これらの症状は投与後 2～3 時間に消失した [7]。雄性マウスにエメダスチンフマル酸塩を経口投与したときの血漿中エメダスチン濃度は、投与後 15 分をピークとし 2 及び 4 時間においては低下していたことから（4.2.3.7.7-3 参照）、これらの作用は血漿中濃度の低下に伴い消失するものと考えられた。また、マウスにおいて 100mg/kg の経口投与で自発運動量の減少、酢酸ライジング反応の抑制及びレセルピン誘発体温低下に対する回復作用を示した [7]。自発運動の抑制、自発運動量の減少及び酢酸ライジング反応の抑制は中枢性抗ヒスタミン作用に伴う鎮静作用が原因と考えられたが、わずかな自発運動の抑制が認められた 30mg/kg 経口投与時の血漿中エメダスチン濃度は 336.75ng/mL［雄性マウスにエメダスチンフマル酸塩 40mg/kg を経口投与したときの血漿中エメダスチン濃度の C_{max}（449ng/mL）を投与量で補正（4.2.3.7.7-3 参照）］と推察され、臨床用量での C_{max} と比較して 70 倍以上高い値であった。さらに、ラットの脳波に対してエメダスチンフマル酸塩は 10 及び 20mg/kg（静脈内投与）で鎮静作用を示し、海馬において傾眠パターンが認められた [8]。このときの血漿中エメダスチン濃度は 16.5ng/mL［雄性ラットにエメダスチンフマル酸塩 1mg/kg を静脈内投与したときの投与後 60 分の値（4.2.2.2-2 参照）］を超えると考えられ、臨床用量での C_{max} と比較しても高いと考えられた。以上のことから、HP-3060 は臨床用量において中枢神経系に対する副作用を発現する可能性は低いと推察される。

その他、モルモット摘出右心房において、エメダスチンフマル酸塩は 1μg/mL 以上で拍動数を減少させ、100μg/mL で収縮力を低下させた [9]。自律神経系に対し、モルモット摘出回腸では各種化学物質による収縮反応の抑制、摘出輸精管ではエピネフリン誘発収縮の弱い促進、ウサギ摘出腸管及びラット摘出子宮の自動運動の抑制等を示した [9]。腎/泌尿器系に対しては、ラットへの 30 及び 100mg/kg の経口投与により尿量及び尿中電解質の増加傾向を示した [9]。胃腸管系に対して、ラットへの 30mg/kg の十二指腸内投与により胃液分泌促進作用を、また 10～100mg/kg の十二指腸内投与で胆汁分泌促進作用を示したが、100mg/kg では胃液分泌の抑制傾向を示した [9]。また、マウスへの 100mg/kg の経口投与により腸管輸送の抑制作用を示した [9]。血液凝固系に対しては、adenosine diphosphate 誘発血小板凝集（ウサギ）の弱い阻害作用及びコラーゲン誘発血小板凝集の

強い阻害作用を示した[9]。さらに、ラットへの 100mg/kg の経口投与によりカラゲニン誘発足浮腫の抑制作用を示した[9]。これら全ての作用発現濃度及び作用発現用量における C_{max} は、臨床用量での C_{max} より 40 倍以上高かった。

以上、HP-3060 は中枢神経系、心血管系、呼吸系及びその他の器官系に対して重篤な副作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

2.4.2.4　薬力学的薬物相互作用試験

該当する試験を実施しなかった。

2.4.3　薬物動態試験

2.4.3.1　分析法

標識化合物を含有した HP-3060（[^{14}C]HP-3060）は、試験期間中適時放射化学的純度を測定し、96.4%以上であることを確認した。[^{14}C]HP-3060 を用いた試験における試料中放射能は液体シンチレーションカウンター法（LSC）により測定し、放射能濃度はエメダスチンの換算値で示した。

各種動物の血漿中エメダスチン濃度は液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析法（LC/MS/MS）を用いて測定した。代謝物の定量及び構造推定は、高速液体クロマトグラフィー/放射能検出法（HPLC/RID）及び LC/MS/MS で行った。

2.4.3.2　吸収

HP-3060 を雄性ラットに 0.5 又は 1.5mg/body の用量で単回経皮投与したとき、いずれも投与後 1～4 時間から血漿中にエメダスチンが検出され、それぞれの投与群で投与後 8.4 及び 12 時間に C_{max} に達した。製剤貼付中においてエメダスチンの血漿中濃度は維持されたが剥離後は速やかに減少し、$AUC_{0-\infty}$は用量に伴い増加し、それぞれ 45.1 及び 92.9ng·hr/mL であった（2.6.4.3.1.1 参照）。

[^{14}C]HP-3060 を雌雄ラットに 2mg/body の用量で単回経皮投与したとき、雌雄ともに投与後 12 時間までに血液中放射能濃度は C_{max} に達した。製剤貼付中において血液中の放射能濃度は維持されたが剥離後は速やかに減少し、$AUC_{0-\infty}$は雌雄ラットでそれぞれ 1290 及び 1500ng eq.·hr/mL であった。投与後 24 時間に剥離回収した[^{14}C]HP-3060 に残存した放射能等より算出した吸収率は、雌雄ラットでそれぞれ 40.99 及び 48.90%であり同程度であった（2.6.4.3.1.2 参照）。

HP-3060 を雌雄ラットに 4.5、9 及び 18mg/kg/day の用量で 4 週間反復経皮投与したとき、雌雄ともに最終投与日の C_{max} 及び AUC_{0-24} はほぼ用量に比例して増加し、雌雄間でエメダスチンの曝露は同様であり薬物動態に性差は認められなかった（2.6.4.3.2.2 参照）。

HP-3060 を健常皮膚の雄性イヌに 1mg/kg の用量で単回経皮投与したとき、投与後 2～6 時間から血漿中にエメダスチンが検出され、C_{max}、t_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 2.77ng/mL、21 時間及び 55.1ng·hr/mL であった。一方、損傷皮膚の雄性イヌに同用量で単回経皮投与したとき、血漿中エメダスチン濃度は投与後 1 時間から検出され、健常皮膚投与群に比べ速やかに上昇した。C_{max}、t_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 8.41ng/mL、4 時間及び 124ng·hr/mL であった。健常皮膚投与群に対して C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、それぞれ 3.04 及び 2.25 倍の高値を示し、エメダスチンの皮膚からの吸収に

は角層がバリアー機能として影響すると考えられた（2.6.4.3.1.4 参照）。

HP-3060 を雌雄イヌに 1、3 及び 9mg/kg/day の用量で 4 週間反復経皮投与したとき、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は雌雄ともに反復経皮投与により増加したが、投与後 13 日目までに定常状態に達したと考えられた。各投与日における血漿中エメダスチンの曝露はほぼ用量に比例して増加し、線形性が認められた。雌雄間でエメダスチンの曝露は同様であり、吸収に性差は認められなかった（2.6.4.3.2.3 参照）。

2.4.3.3　分布

[^{14}C]HP-3060 を雌雄ラットに単回経皮投与したとき、組織中放射能濃度は雌雄ともにほとんどの組織で投与後 8 時間に最高濃度を示し、高い放射能濃度を示した組織（肝臓、腎臓及び投与部位皮膚）の血漿中放射能濃度に対する比は 6.77～10.16 倍、下垂体及び鼻粘膜は 2.83～6.06 倍であったが、大脳及び小脳では 0.43～0.63 倍と血漿中放射能濃度より低かった。投与後 48 時間（製剤剥離後 24 時間）の組織中放射能濃度は、投与部位皮膚、肝臓及び腎臓が高く、最高組織中放射能濃度と比較したとき、投与部位皮膚で 0.37～0.85 倍、その他の組織では 0.02～0.21 倍であり、投与部位皮膚を除いた各組織からの放射能の消失は速やかであった（2.6.4.4.1.1 参照）。

雄ラットに反復経皮投与したとき、いずれの組織においても放射能濃度は投与 7 日目までにほぼ定常状態に達した。投与 1 日目に対し 7 日目の投与後 24 時間の放射能を比較したとき、組織の血漿中放射能濃度に対する比は、投与部位皮膚で 4.95 倍、その他の組織では 0.80～2.10 倍であった（2.6.4.4.1.2 参照）。

エメダスチンのラット及びイヌの *in vitro* 血漿蛋白結合率はそれぞれ 38.6～39.3 及び 39.7%であった [10-12]。*In vivo* における雌雄ラットの血球移行率は、それぞれ 5.7～32.1 及び 9.6～48.7%であった（2.6.4.4.3.2 参照）。

[^{14}C]エメダスチンフマル酸塩を妊娠 19 日目のラットに単回経口投与したとき、胎児の組織中放射能濃度は投与後 2 時間に最高濃度を示し、血液に対し肝臓及び腸管は高く、脳では低い放射能濃度であった。投与後 48 時間における胎児全身の放射能量は、母体への投与量に対し 0.1%以下であった。エメダスチンは胎盤を通過するが、胎児の血液中放射能濃度は母体より低いことが示唆された [13]。

2.4.3.4　代謝

エメダスチンのヒト及び動物での代謝経路は、(1) 芳香環の水酸化及びそれに続くグルクロン酸抱合化、(2) 1,4-ジアゼピン環の *N*-酸化及び *N*-脱メチル化、(3) 1,4-ジアゼピン環 α 炭素の酸化、(4) *N*-エトキシエチル側鎖の *O*-脱エチル化と推定されている（図 2.4.3.4-1）[14-18]。

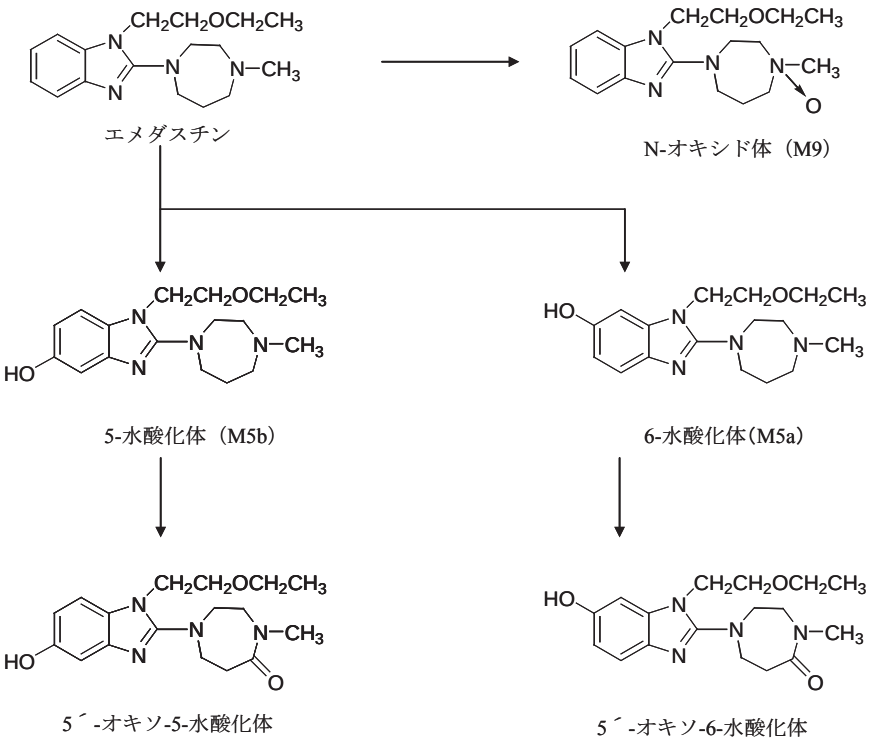


図 2.4.3.4-1　エメダスチンの主要代謝経路

ラットにおける主代謝物は芳香環の水酸化によって形成される 5-水酸化体の抱合体及び 6-水酸化体の抱合体であった[14, 16, 18]。イヌの主代謝物は *N*-オキシド体、6-水酸化体及びその抱合体であった。また、ラットにおける *N*-オキシド体及びイヌにおける 5-水酸化体の生成はともに微量であった[14-16, 18]。ヒトにおいては 6-水酸化体及びその抱合体の量が最も多く、次いで 5-水酸化体及びその抱合体であり、*N*-オキシド体は微量であった[17]。エメダスチンの代謝について質的な違いは認められないが、量的に種差が認められた。

[^{14}C]エメダスチンフマル酸塩の代謝反応を各動物種（ラット、イヌ、ミニブタ及びヒト）の肝細胞を用いて評価した。各動物種において多くの代謝物ピークが検出され、最も顕著な代謝物はラットで 5-水酸化体のグルクロン酸抱合体、イヌで 6-水酸化体、ミニブタで *N*-オキシド体、ヒトで 6-水酸化体であった。ヒトにおいて特異的な代謝物は検出されなかった。肝細胞で生成したエメダスチンの代謝物は、おおむね *in vivo* の結果を反映したものと考えられた（2.6.4.5.3.1 参照）。

[^{14}C]エメダスチンフマル酸塩のヒト肝及び皮膚ミクロソームにおける代謝を検討したところ、肝ミクロソームでエメダスチンの残存率 54.3%まで減少し、9 種の代謝物ピークが認められた。皮膚ミクロソームではエメダスチン以外の代謝物ピークは認められず、エメダスチンの残存率は 100.0%であったことから、エメダスチンが皮膚で代謝される可能性は低いと考えられた（2.6.4.5.3.1 参照）。

In vitro 試験からエメダスチンの代謝に関与するヒト P450 分子種は CYP1A2、2E1 及び 3A4 であることが報告されており[19]、エメダスチンは複数の分子種で代謝されることから、併用薬剤の代謝阻害に起因する薬物間相互作用は受けにくいと考えられた。

また、エメダスチンの代謝物である 5-水酸化体又は 6-水酸化体を基質としヒト UGT 分子種を

発現させた酵素を用いた *in vitro* 試験において、抱合体代謝物の生成はいずれの UGT 分子種においても明確に確認できなかったが、5-水酸化体では UGT1A1、1A3、1A9 及び 2B15、6-水酸化体では UGT1A1、1A3、1A9、2B7 及び 2B15 の関与の可能性が考えられた（2.6.4.5.3.3 参照）。

2.4.3.5　排泄

[^{14}C]HP-3060 を雌雄ラットに単回経皮投与したとき、雄性における尿及び糞中への放射能の排泄は、投与後 48 時間までにほぼ完了し、投与後 168 時間までの尿及び糞中には、投与放射能に対しそれぞれ 23.57 及び 24.29%が排泄された。投与後 168 時間の投与部位皮膚及び投与後 24 時間に剥離回収した製剤中の放射能（残存率）は、投与放射能に対しそれぞれ 1.29 及び 42.76%であり、総放射能回収率は 99.51%であった。雌性ラットの投与後 168 時間までの尿糞中排泄率は、それぞれ 22.91 及び 19.50%であった。投与後 168 時間の投与部位皮膚及び回収製剤の残存率は、それぞれ 1.01 及び 49.32%、総放射能回収率は 102.38%であった。エメダスチンの排泄は速やかであり、尿及び糞中への放射能排泄率に性差は認められなかった（2.6.4.6.1.1 参照）。

[^{14}C]エメダスチンフマル酸塩を胆管カニューレ処置したラットに単回経口投与したとき、胆汁中への放射能累積排泄率は、投与後 24 時間までに投与量の 88.5%を示し、尿中への放射能の排泄率は 10.9%であった。また、[^{14}C]エメダスチンフマル酸塩を経口投与したラットから採取した胆汁を胆管カニューレ処置した他のラットの十二指腸に投与したところ、投与後 24 時間までに投与した放射能量の 72.5%が胆汁及び尿中に排泄された。これらの結果から、ラットにおいて胆汁中に排泄された放射能のほとんどが腸から再吸収されている可能性が示唆された [12]。

[^{14}C]エメダスチンフマル酸塩を雄性イヌに経口又は静脈内投与したとき、経口投与後 96 時間までの尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の 67 及び 29%、静脈内投与時では 71 及び 27%が排泄された。両投与経路で尿及び糞中排泄量に顕著な差は認められなかった。イヌにおける主排泄経路は尿中排泄であるが、経口投与、静脈内投与ともに糞中に約 30%の放射能が排泄されていることから、イヌにおける糞中排泄もラットと同様に胆汁を介してなされている可能性が示唆された [15]。

[^{14}C]エメダスチンフマル酸塩を出産後 11 日目の雌性ラットに経口投与したときの乳汁中放射能濃度は、投与後 8 時間にピークに達し半減期約 16 時間で消失した。血漿に対する乳汁の放射能濃度の比は、投与後 8 時間では 0.81 倍以下、投与後 24 時間では 4.55 倍であり、エメダスチンは乳汁中に移行することが報告されている [13]。

2.4.3.6　薬物動態学的薬物相互作用

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、ヒト CYP 分子種（1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）、UGT 分子種（1A1、1A4、1A6、1A9 及び 2B7）及び FMO 分子種（FMO3）の代表的な基質の代謝に対するエメダスチンの阻害作用を検討した結果、いずれの代謝酵素においてもエメダスチンの明らかな阻害作用は認められず、代謝酵素における IC_{50} はいずれも 1μmol/L 以上であった。また、時間依存的阻害（TDI）を検討した結果、阻害作用は認められず、IC_{50} はいずれのヒト CYP 分子種においても 1μmol/L 以上であった（2.6.4.7.1.1 参照）。

エメダスチンが各トランスポーター（MDR1、BCRP、OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1）の基質となるか確認したところ、MDR1、BCRP、OATP1B1、OATP1B3 においては基質とならず、OCT1

においては基質となるもののその寄与は低いと推察された。また、各トランスポーター（MDR1、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K、OAT1 及び OAT3）の典型基質に対するエメダスチンの阻害作用を検討した結果、いずれのトランスポーターにおいても明らかな阻害作用は認められず、各トランスポーターにおける IC_{50} はいずれも 200nmol/L 以上であった（2.6.4.7.2.1 及び 2.6.4.7.2.2 参照）。

臨床用量での C_{max} は 4.42ng/mL（14.6nmol/L）であり、ヒトの血漿蛋白結合率 [6]を考慮すると、HP-3060 をヒトに投与したときの血漿中エメダスチン濃度（5.1nmol/L）は、CYP やトランスポーターに対する IC_{50} と比較して十分に低いと予想されることから、HP-3060 の臨床適用時にエメダスチンが CYP による代謝やトランスポーターによる輸送を阻害する可能性は低いものと考えられた。

2.4.4 毒性試験

2.4.4.1 単回投与毒性試験

エメダスチンフマル酸塩の経口、静脈内及び皮下投与による毒性評価が公表文献により報告されている [20]。マウスの経口投与における LD_{50} は 2206～2547mg/kg、静脈内投与では 93～101mg/kg、皮下投与では 609～712mg/kg であった。ラットの経口投与では 1854～2151mg/kg、静脈内投与では 72～77mg/kg、皮下投与では 643～666mg/kg であった。イヌの経口投与における LD_{50} は 193mg/kg であり、マウス及びラットと比較すると約 10 分の 1 の低値を示した。

主な中毒症状は、マウス及びラットでは自発運動の抑制、反応性亢進及び痙攣、イヌでは呼吸促迫、反応性亢進、運動失調及び痙攣であった。死亡直前にはいずれの動物でも著しい呼吸抑制が認められた。エメダスチンフマル酸塩の中毒症状は、ほとんどの場合投与後 24 時間以内で消失し、遷延性の毒性を示唆するような死亡例や体重変化は認められなかった（2.6.6.2.1 参照）。LD_{50} は、経口投与、皮下投与及び静脈内投与の順で低くなり、薬物の吸収速度、C_{max} 及び BA に相関していると推察された。経皮投与である HP-3060 においては、静脈内投与と比較して薬物の吸収は緩やかであることから（2.6.4.3.1.1 参照）、静脈内投与における急性症状よりも増悪する可能性は低いと考えられた。したがって、HP-3060 の経皮投与において、公表文献で報告されている急性毒性の情報よりも安全性の懸念が増す可能性は低いと考えられた。また、HP-3060 のラット及びイヌの 4 週間反復経皮投与毒性試験において、死亡はみられず、一般状態観察で HP-3060 に起因する変化はみられなかったことから、概略の致死量は、ラットにおいて 18mg/kg/day を上回り、イヌにおいて 9mg/kg/day を上回ると判断した（2.6.6.3.1 及び 2.6.6.3.2 参照）。

2.4.4.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた HP-3060 の 4 週間反復経皮投与毒性試験及び 4 週間回復性試験では、HP-3060 を 0（基剤対照群：HP-3060 プラセボ投与群）、4.5、9 及び 18mg/kg/day の投与量で、雌雄ラットに 4 週間反復経皮投与した（2 ヵ所ローテーション）。なお、高用量の設定は、2 ヵ所ローテーションで投与する場合の貼付可能な最大面積（$36cm^2/kg$）とした。投与部位の外観観察において、基剤対照群及び各 HP-3060 投与群の雌雄で紅斑がみられた。投与部位皮膚の病理組織学的検査において、基剤対照群及び各 HP-3060 投与群の雌雄で表皮の圧迫及び肥厚、皮脂腺の肥大がみられ

た。これらの変化は、基剤対照群と大きな差はなかったことから、製剤の投与（貼付及び剥離）による物理的刺激性も影響していると考えられた。その他、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査では、いずれの群（回復期間含む）においても、HP-3060 投与に関連した変化はみられなかった。以上より、HP-3060 の無毒性量は雌雄ともに 18mg/kg/day と判断した。雌雄の 18mg/kg/day 投与群における最終投与日（投与 27 日目）の血漿中エメダスチン濃度は、雄の C_{max} が 37.4ng/mL、AUC_{0-24} が 628ng·hr/mL、雌の C_{max} が 37.1ng/mL、AUC_{0-24} が 628ng·hr/mL であった（2.6.6.3.1 参照）。臨床用量における曝露量に対して、雄は C_{max} で 8.5 倍、AUC_{0-24} で 7.1 倍、雌は C_{max} で 8.4 倍、AUC_{0-24} で 7.1 倍であった（表 2.4.4.2-1）。

イヌを用いた HP-3060 の 4 週間反復経皮投与毒性試験では、HP-3060 を 0（基剤対照群：HP-3060 プラセボ投与群）、1、3 及び 9mg/kg/day の投与量で、雌雄イヌに 4 週間反復経皮投与した（2 ヵ所又は 4 ヵ所ローテーション）。なお、高用量の設定は、2 ヵ所ローテーションで投与する場合の貼付可能な最大面積（$18cm^2/kg$）とした。投与部位の外観観察において、基剤対照群及び各 HP-3060 投与群の雌雄で紅斑及び丘疹がみられた。投与部位の病理組織学的検査では、基剤対照群及び各 HP-3060 投与群の雌雄で、軽微な表皮の肥厚、軽微又は軽度の表皮及び / 又は真皮の炎症性細胞浸潤又は痂皮がみられた。9mg/kg/day 投与群では雌雄各 1 例で軽微又は軽度の表皮の壊死、雄 1 例で軽度の潰瘍がみられたが、1 及び 3mg/kg/day 群においては、9mg/kg/day 投与群よりも面積の小さい HP-3060 を投与に用いており、その場合は認められていないことから、貼付可能な最大面積を投与している 9mg/kg/day 投与群で限定的に認められた所見であると考えられた。また、投与部位の皮膚刺激性は、基剤対照群と大きな差はなかったことから、製剤の投与（貼付及び剥離）による物理的刺激性も影響していると考えられた。その他、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検及び病理組織学的検査では、HP-3060 投与に起因すると考えられる変化はみられなかった。以上より、無毒性量は雌雄ともに 9mg/kg/day と判断した。雌雄の 9mg/kg/day 投与群における最終投与日（投与 27 日目）の血漿中エメダスチン濃度は、雄の C_{max} が 52.7ng/mL、AUC_{0-24} が 902ng·hr/mL、雌の C_{max} が 44.5ng/mL、AUC_{0-24} が 831ng·hr/mL であった（2.6.6.3.2 参照）。臨床用量における曝露量に対して、雄は C_{max} で 12 倍、AUC_{0-24} で 10 倍、雌は C_{max} で 10 倍、AUC_{0-24} で 9.4 倍であった（表 2.4.4.2-1）。

ラットの 3 ヵ月間亜急性（経口、投与量：0、10、50、250 及び 1250mg/kg/day）[21]及び 1 年間慢性毒性試験（経口、投与量：0、1、3、10 及び 50mg/kg/day）[22]では、50mg/kg/day 以上の投与群で軽度な体重増加抑制、ChE 値の低下、250mg/kg/day 投与群で ALT(GPT)値、ALP 値及び LDH 値の上昇が認められた。また、50mg/kg/day 以上の投与群では、肝臓体重比重量の増加が認められ、それに関連する病理組織学的所見として、小葉中心性の肝細胞の腫大が認められた。なお、1 年間慢性毒性試験における 50mg/kg/day 投与群でみられた肝臓の小葉中心性の肝細胞の腫大については、病理組織学的検査、血液学的検査及び血液生化学的検査において、明らかな肝障害を疑う変化は認められないことから、生体の恒常性維持のための適応性変化であり、毒性学的意義は低いと考えられた。イヌの 3 ヵ月間亜急性（経口、投与量：0、3、15 及び 75mg/kg/day）及び 1 ヵ月間回復性試験[23]並びに 1 年間慢性毒性試験（経口、投与量：0、1、3、15 及び 45mg/kg/day）[24]では、45mg/kg/day 以上の投与群で体重増加抑制、ALP 値の上昇、肝臓の体重比重量の増加、肝細

胞の滑面小胞体の増生、前立腺上皮の萎縮及び精巣重量の減少が認められた。ラット及びイヌで認められた小葉中心性の肝細胞の腫大及び滑面小胞体の増生は、薬物代謝酵素誘導作用に関連する所見と考えられた。イヌの雄性生殖器に関連した変化は、追加で実施されたイヌの 1 年間慢性毒性試験及び 3 ヵ月間回復性試験（経口、投与量：1、45mg/kg/day）では再現性が得られていない[25]ことから、毒性学的意義は低いと考えられた。いずれの動物種においても、13 週間及び 1 年間の投与期間の延長における毒性所見の増強はみられなかった。以上のことから、ラット及びイヌを用いた反復経口投与毒性試験における主な毒性所見は、体重増加抑制、軽微な精巣及び肝臓への影響であった。無影響量はラットでは 10mg/kg/day、イヌでは 15mg/kg/day であり、これらの投与量における血漿中エメダスチン濃度を推定するために実施した TK 試験成績を、臨床用量における曝露量と比較した（表 2.4.4.2-2）。ラット 3 ヵ月間亜急性及び 1 年間慢性毒性試験における無影響量である 10mg/kg/day 投与群の曝露量は、臨床用量における曝露量を下回っていた。しかし、最小作用量である 50mg/kg/day 投与群でみられた所見については、毒性学的意義は低いと考えられ、この投与量では上回っていた（C_{max} で 99～260 倍、AUC_{0-24} で 9.7～26 倍）。また、イヌ 3 ヵ月間亜急性及び 1 年間慢性毒性試験における無影響量である 15mg/kg/day 投与群の曝露量では、臨床用量における曝露量を上回っていた（C_{max} で 46～52 倍、AUC_{0-24} で 7.3～7.5 倍）ことから、臨床上問題となる可能性は低いと考えられた（2.6.6.3.3 参照）。

表 2.4.4.2-1　HP-3060 を用いた反復投与毒性試験の曝露量比

動物種	投与経路 投与期間	無毒性量 （mg/kg/day）	C_{max} （ng/mL）	AUC_{0-24} （ng·hr/mL）	曝露量比 [a)] C_{max}、AUC_{0-24}
ラット	経皮 4 週	雌雄：18	雄：37.4 雌：37.1	雄：628 雌：628	雄：8.5 倍、7.1 倍 雌：8.4 倍、7.1 倍
イヌ	経皮 4 週	雌雄：9	雄：52.7 雌：44.5	雄：902 雌：831	雄：12 倍、10 倍 雌：10 倍、9.4 倍

a：HP-3060 を用いた臨床試験（03 試験）での HP-3060 8mg 反復投与時の投与 14 日目の血漿中エメダスチン曝露量（C_{max}：4.42ng/mL、AUC_{0-24}：88.8ng·hr/mL）に対する曝露量比（2.7.6.3.5 参照）。

表 2.4.4.2-2　エメダスチンフマル酸塩の反復投与毒性試験（公表文献）の曝露量比

動物種	投与経路 投与期間	無影響量又は 最小作用量 （mg/kg/day）	推定曝露量 [a)]			曝露量比 [b)] C_{max}、AUC_{0-24}
			TK 試験 投与量	C_{max} （ng/mL）	AUC_{0-24} （ng·hr/mL）	
ラット	経口 3 ヵ月及び 1 年間	無影響量： 雌雄：10	雌雄： 10mg/kg/day	雄：2.96 雌：71.0	雄：5.33 雌：72.9	雄：0.67 倍、0.060 倍 雌：16 倍、0.82 倍
		最小作用量： 雌雄：50	雌雄： 50mg/kg/day	雄：437 雌：1130	雄：859 雌：2280	雄：99 倍、9.7 倍 雌：260 倍、26 倍
イヌ	経口 3 ヵ月及び 1 年間	無影響量： 雌雄：15	雌雄： 15mg/kg	雄：229 雌：204	雄：665 雌：648	雄：52 倍、7.5 倍 雌：46 倍、7.3 倍
		最小作用量： 雌雄：45	雌雄： 45mg/kg	雄：950 雌：723	雄：3240 雌：2650	雄：210 倍、36 倍 雌：160 倍、30 倍

a：ラット 2 週間反復 TK 試験の投与 13 日目の C_{max} 及び AUC_{0-t}（2.6.7.17.2 参照）又はイヌ単回 TK 試験の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の値（2.6.7.17.2 参照）を用いた。

b：HP-3060 を用いた臨床試験（03 試験）での HP-3060 8mg 反復投与時の投与 14 日目の血漿中エメダスチン曝露量（C_{max}：4.42ng/mL、AUC_{0-24}：88.8ng·hr/mL）に対する曝露量比（2.7.6.3.5 参照）。

2.4.4.3　遺伝毒性試験

該当する試験を実施しなかった。

2.4.4.4　がん原性試験

マウスを用いたエメダスチンフマル酸塩の中期皮膚発がん性試験（皮膚二段階発がん性試験法、経皮、投与濃度：0、2.5、5 及び 10w/w%、1 日 1 回開放塗布）を実施し、皮膚腫瘍発生に与える影響を検討した。その結果、前がん病変又は腫瘍性病変の発生に対する影響は認められず、皮膚発がんに対するプロモーション作用を示さないと判断した（2.6.6.5.1 参照）。

全身曝露による臓器及び組織へのがん原性については、新たな試験は実施せず、Emadine（emedastine difumarate ophthalmic solution, 0.05%）の米国承認審査資料（NDA 20-706）に記載されているマウス及びラットの 104 週間がん原性試験（混餌）の成績[25]及び新たに実施した TK 試験結果から評価した。エメダスチンフマル酸塩のマウスを用いた 104 週間がん原性試験（混餌、投与量：雄 15.23～170.47mg/kg/day、雌 16.85～218.50mg/kg/day）及びラットを用いた 104 週間がん原性試験（混餌、投与量：雄 5.36～53.55mg/kg/day、雌 6.50～67.31mg/kg/day）において、両試験ともに、高用量群で体重増加抑制が認められたが、生存率は対照群と比較して有意な差は認められておらず、肉眼的及び病理組織学的検査では、皮膚を含めた全身臓器にエメダスチンフマル酸塩投与に起因する腫瘍形成は認められなかった。

新たに実施した TK 試験［がん原性試験の最高用量付近の投与量（マウス：170mg/kg、ラット：50mg/kg）］の成績から曝露量を推定し、臨床用量における曝露量に対する比を算出した（表 2.4.4.4-1）。その結果、がん原性試験の最高用量では、臨床用量における曝露量に対して、C_{max} は 140～430 倍、$AUC_{0\text{-}24}$ は 10～27 倍高い曝露量で評価されていたと推察された（2.6.6.5.2 参照）。

表 2.4.4.4-1　がん原性試験（米国承認審査資料から引用）の曝露量比

動物種	投与経路 投与期間	がん原性試験の 最高用量 （mg/kg/day）	推定曝露量 a)			曝露量比 b) C_{max}、$AUC_{0\text{-}24}$
			TK 試験 投与量 （mg/kg）	C_{max} （ng/mL）	$AUC_{0\text{-}24}$ （ng·hr/mL）	
マウス	混餌 2 年間	雄：170.47 雌：218.50	強制経口 雌雄：170	雄：1880 雌：1310	雄：2410 雌：1060	雄：430 倍、27 倍 雌：300 倍、12 倍
ラット	混餌 2 年間	雄：53.55 雌：67.31	強制経口 雌雄：50	雄：619 雌：1110	雄：886 雌：1670	雄：140 倍、10 倍 雌：250 倍、19 倍

a：マウス単回 TK 試験の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$（2.6.7.17.2 参照）又はラット単回 TK 試験の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$（2.6.7.17.2 参照）を用いた。

b：HP-3060 を用いた臨床試験（03 試験）での HP-3060 8mg 反復投与時の投与 14 日目の血漿中エメダスチン曝露量（C_{max}：4.42ng/mL、$AUC_{0\text{-}24}$：88.8ng·hr/mL）に対する曝露量比（2.7.6.3.5 参照）。

2.4.4.5　生殖発生毒性試験

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（皮下、投与量：0、0.64、1.6 及び 4mg/kg/day、投与期間：妊娠 6～18 日目）を実施した。母動物における毒性所見は、4mg/kg/day 投与群の強直性

痙攣及び死亡、体重増加量及び摂餌量の有意な低値であった。胚・胎児発生に関する影響は認められなかった。母動物における一般毒性学的無毒性量は 1.6mg/kg/day、母動物の生殖機能及び胚・胎児発生に関する無毒性量は 4mg/kg/day と判断され、それぞれ臨床用量における曝露量に対して、1.6mg/kg/day 投与群では C_{max} で 30 倍、AUC_{0-t} で 3.7 倍、4mg/kg/day 投与群では C_{max} で 110 倍、AUC_{0-t} で 12 倍であった（2.6.6.6.2.2 参照）。

ラットを用いた妊娠前・妊娠初期投与試験（経口、投与量：10、40 及び 140mg/kg/day）において [26]、雌雄ラットの生殖機能（性周期、交尾率、妊娠率及び交尾に要した日数）に異常は認められなかった。胎児に対しても、着床阻害作用、胎児致死作用及び胎児発育抑制作用は認められず、胎児の外表、内臓、骨格観察において、エメダスチンフマル酸塩投与に関連する異常は認められなかった。ラットを用いた器官形成期投与試験（経口、投与量：10、40 及び 140mg/kg/day）において [27]、母動物に及ぼす影響として、140mg/kg/day 投与群で散瞳及び流涎が散見され、体重の増加抑制が妊娠末期及び哺育期間中に認められた。また、40mg/kg/day 投与群でも軽度な体重増加抑制が妊娠末期に認められた。胎児に及ぼす影響として、140mg/kg/day 投与群で胎児死亡率の増加及び胎児体重の減少がみられ、新生児に及ぼす影響として、140mg/kg/day 投与群で出産児数の減少、尾の異常及び離乳後の軽度な体重増加抑制が観察された。新生児の生後分化、一般機能、情動性、学習能及び生殖能への影響は認められず、胎児（F_2）の発生にも異常はなかった。なお、いずれの投与群においても、催奇形成作用は認められなかった。140mg/kg/day 投与群で認められた胎児及び新生児の所見については、母動物の体重増加抑制が認められる投与量での所見であることから、二次的な影響が大きいと推察された。ラットを用いた周産期及び授乳期投与試験（経口、投与量：10、40 及び 140mg/kg/day）において [28]、母動物に及ぼす影響として 140mg/kg/day 投与群で一過性の流涎、40mg/kg/day 以上の投与群で体重増加抑制が哺育期前半に認められたが、分娩及び哺育状態に異常は認められなかった。新生児に及ぼす影響としては、140mg/kg/day 投与群で哺育期後半に軽度な体重の増加抑制が認められたが、母動物においても体重増加抑制がみられていたため、母動物の一般状態の悪化が軽度ながら影響した可能性が考えられた。新生児の生存性、分化状態、一般機能、情動性、学習能及び生殖能にエメダスチンフマル酸塩投与に起因する影響は認められず、胎児（F_2）の発生にも異常はなかった（2.6.6.6.1、2.6.6.6.2.1 及び 2.6.6.6.3 参照）。

ラットを用いた各生殖発生毒性試験に関して、新たに実施した TK 試験成績から無影響量及び最小作用量における曝露量を推定し、臨床用量における曝露量に対する比を算出した（表 2.4.4.5-1）。妊娠前・妊娠初期投与試験の雌雄ラットの生殖機能及び胎児の発育に対する無影響量である 140mg/kg/day 投与群では、C_{max} は 220～470 倍、AUC_{0-24} は 73～180 倍であった。器官形成期投与試験での母動物の一般毒性に対する無影響量（10mg/kg/day）では AUC_{0-24} が下回っているものの、胎児及び新生児に対する無影響量である 40mg/kg/day 投与群では、C_{max} は 170 倍、AUC_{0-24} は 12 倍であった。周産期及び授乳期投与試験でも同様に、母動物の一般毒性に対する無影響量である 10mg/kg/day 投与群では AUC_{0-24} が下回っているものの、新生児に対する無影響量である 40mg/kg/day 投与群では、C_{max} は 170 倍、AUC_{0-24} は 12 倍であった。

表 2.4.4.5-1　ラット生殖発生毒性試験（公表文献）の曝露量比

試験名	投与経路 投与期間	無影響量 又は最小作用量 （mg/kg/day）	推定曝露量 a)			曝露量比 b) C_{max}、AUC_{0-24}
			TK 試験 投与量	C_{max} （ng/mL）	AUC_{0-24} （ng･hr/mL）	
妊娠前・妊娠初期投与試験（Study Ⅰ）	経口投与 雄：交配前 9 週間、交配期間中及び交配後剖検まで 雌：交配前 2 週間、交配期間中、妊娠 0～7 日	無影響量： 親動物の生殖機能及び胎児の発育：140	雌雄： 140mg/kg/day	雄：981 雌：2060	雄：6500 雌：15800	雄： 220 倍、73 倍 雌： 470 倍、180 倍
器官形成期投与試験（StudyⅢ）	経口投与 妊娠 7～17 日	無影響量： 母動物：10	雌（妊娠）： 10mg/kg	8.56	16.3	1.9 倍、0.18 倍
		無影響量： 胎児及び新生児：40	雌（妊娠）： 40mg/kg	731	1100	170 倍、12 倍
		最小作用量： 胎児及び新生児：140	雌（妊娠）： 140mg/kg	2030	6090	460 倍、69 倍
周産期及び授乳期投与試験（StudyⅡ）	経口投与 妊娠 17 日～分娩後 20 日	無影響量： 母動物：10	雌（妊娠）： 10mg/kg	8.56	16.3	1.9 倍、0.18 倍
		無影響量： 新生児：40	雌（妊娠）： 40mg/kg	731	1100	170 倍、12 倍
		最小作用量： 新生児：140	雌（妊娠）： 140mg/kg	2030	6090	460 倍、69 倍

a：Study Ⅰは、ラット 2 週間反復 TK 試験の投与 13 日目の C_{max} 及び AUC_{0-t} から推定した（2.6.7.17.2 参照）。Study Ⅱ及びⅢは、妊娠ラット単回 TK 試験の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ を用いた（2.6.7.17.2 参照）。

b：HP-3060 を用いた臨床試験（03 試験）での HP-3060 8mg 反復投与時の投与 14 日目の血漿中エメダスチン曝露量（C_{max}：4.42ng/mL、AUC_{0-24}：88.8ng･hr/mL）に対する曝露量比（2.7.6.3.5 参照）。

2.4.4.6　局所刺激性試験

HP-3060 のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験において、HP-3060 及び HP-3060 プラセボ背部皮膚（健常皮膚及び損傷皮膚）に単回経皮投与（2.5cm × 2.5cm；24 時間）し、Draize 基準により皮膚一次刺激性を評価した。その結果、HP-3060 及び HP-3060 プラセボの皮膚一次刺激指数は、それぞれ 0.0 及び 0.2 であったことから、HP-3060 の皮膚反応は認められず、HP-3060 プラセボは「弱い刺激物」と判断した（2.6.6.7.1 参照）。

HP-3060 のミニブタを用いた 13 週間及び 39 週間皮膚累積刺激性試験では、HP-3060 及び HP-3060 プラセボを背部皮膚に反復経皮投与（1 日 1 回、24 時間、同一部位）し、皮膚累積刺激性を評価した。また、エメダスチンフマル酸塩溶液（HP-3060 への配合濃度の [redacted] 倍）及びその媒体（生理食塩液：エタノール ＝1:1）を背部皮膚の別部位に反復経皮投与（1 日 1 回、24 時間閉塞塗布、同一部位）し、HP-3060 及び HP-3060 プラセボについては、背部皮膚のさらに別部位に、2 日に 1 回の頻度で同一部位に反復経皮投与（24 時間投与後に 24 時間休薬）した（計 6 部位/個体）。その結果、肉眼的観察において、HP-3060 投与部位及び HP-3060 プラセボ投与部位（1 回/1 日投

与）では、投与回数の増加に伴った皮膚反応の増強が認められた。HP-3060 投与部位（1 回/1 日投与）においては、HP-3060 プラセボ投与部位（1 回/1 日投与）の皮膚反応と比較して強かった。エメダスチンフマル酸塩溶液及びその媒体の投与部位ではいずれの観察時点においてもほぼ皮膚反応はみられず、皮膚累積刺激性は認められなかった。HP-3060 及び HP-3060 プラセボについて、それぞれ 1 回/1 日投与部位及び 1 回/2 日投与部位で認められた皮膚反応を比較した場合、1 回/1 日投与部位の方がわずかに強かった。投与部位皮膚の病理組織学的検査では、いずれの投与部位においても重篤な所見は認められなかった。以上のことから、HP-3060 は軽微な皮膚累積刺激性を有すると考えられたが、HP-3060 プラセボ投与部位にも軽微な皮膚累積刺激性が認められたことから、製剤に含まれる添加物の性質又は製剤の投与（貼付及び剥離）による物理的刺激性も影響していると考えられた（2.6.6.7.2 及び 2.6.6.7.3 参照）。なお、2 日に 1 回の頻度で投与した場合は、1 日 1 回の頻度で投与した場合よりも、皮膚累積刺激性は減弱したことから、同一部位への投与回数を減らす（ローテーション部位を増やす）ことで、皮膚刺激性は減弱するものと考えられた。

HP-3060 のモルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）においては、HP-3060 及び HP-3060 プラセボの皮膚感作性を評価した。その結果、HP-3060 感作群及び HP-3060 プラセボ感作群では、惹起時に皮膚反応は観察されなかったことから、HP-3060 及び HP-3060 プラセボの皮膚感作性はないと判断した（2.6.6.7.4 参照）。

2.4.4.7　その他の毒性試験

(1) 光安全性試験

エメダスチンフマル酸塩の皮膚光毒性試験（Morikawa 法）及び皮膚光感作性試験（Adjuvant and Strip 法）を実施した。いずれの試験においても陰性と判断した（2.6.6.8.1.1 及び 2.6.6.8.1.2 参照）。

(2) 新添加物の毒性試験

HP-3060 の支持体として使用する[redacted]（商品名：[redacted]）は新添加物に該当する。このため、製造元で実施された毒性試験成績を評価した結果、毒性学的変化はみられなかった（1.13.4.1.1 参照）。したがって、臨床での使用における安全性は問題ないと判断した。

2.4.5　総括及び結論

薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験で得られた成績に基づいて、HP-3060 の特徴及び臨床における安全使用のために考慮すべき事項を以降に記述した。

経皮投与された HP-3060 は、ラットのヒスタミン誘発血管透過性亢進モデルを用いた検討において投与後 12 及び 24 時間で抗ヒスタミン作用を示した。ラットへの HP-3060 の経皮投与では、投与後 8～12 時間に t_{max} を示し、その後 24 時間まで血漿中エメダスチン濃度は維持したことから、HP-3060 は血漿中エメダスチン濃度の推移に合わせて抗ヒスタミン作用を示すと考えられた。

アレルギー性鼻炎の症状は、鼻粘膜に吸入された抗原が粘膜表層に分布する肥満細胞の表面で抗原抗体反応を起こすことにより化学伝達物質が放出され、惹起される。この化学伝達物質のうち、主要なものの一つがヒスタミンであり、特にくしゃみ、（水様性）鼻汁の発症に関わると考えられている [29]。[^{14}C]HP-3060 をラットに経皮投与したとき、鼻粘膜では血漿よりも高い放射能濃度が認められ、また、反復投与中の鼻粘膜放射能濃度は血漿中放射能濃度と同様に維持していた。これらのことから、HP-3060 は鼻粘膜においてヒスタミン受容体を持続的に拮抗することにより、アレルギー性鼻炎の症状を持続的に改善することが期待される。

安全性薬理試験において、エメダスチンフマル酸塩の hERG 電流抑制濃度（IC_{50}）は、臨床用量における C_{max} から算出した遊離型エメダスチン濃度の 40 倍以上高かった。また、イヌの心血管系・呼吸系に対して HP-3060 は、臨床用量の 16 倍以上高い血漿中濃度（C_{max}）でも影響を及ぼさなかった。さらに、イヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験においても心電図に影響は認められなかった。これらの結果から、HP-3060 が *Torsade de pointes* など再分極に関連した不整脈を誘発する可能性は低いと考えられる。

また、マウスを用いた一般薬理試験（公表文献）において、エメダスチンフマル酸塩は自発運動の抑制、自発運動量の減少、酢酸ライジング反応の抑制及びレセルピン誘発体温低下の回復を示した。このことから、エメダスチンフマル酸塩は中枢神経系に作用することが示唆されたが、これらの作用発現時の C_{max} は臨床用量における C_{max} の 70 倍以上であった。また、エメダスチンフマル酸塩はラット脳波に対しても傾眠パターンを示したが、このときの C_{max} は臨床用量における C_{max} より高いと推察された。さらに、[^{14}C]HP-3060 をラットに経皮投与したときの脳中放射能濃度は血漿中より低く、マウス及びラットを用いた単回投与毒性試験、並びにラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験においても、死亡直前の反応以外は中枢性の毒性所見は認められなかった。以上の結果から、HP-3060 は中枢神経系に対して重篤な副作用を発現する可能性は低いと考えられる。

HP-3060 を用いたラット及びイヌの 4 週間反復経皮投与毒性試験において、いずれの動物種においても貼付可能な最大面積（ラット：36cm^2/kg、18mg/kg/day、イヌ：18cm^2/kg、9mg/kg/day）まで、HP-3060 に起因した毒性学的な変化は認められなかった。同投与量における最終投与日の血漿中エメダスチン濃度は、臨床用量における曝露量に対して、ラットでは C_{max} で 8.4～8.5 倍、$AUC_{0\text{-}24}$ で 7.1 倍、イヌでは C_{max} で 10～12 倍、$AUC_{0\text{-}24}$ で 9.4～10 倍であった（表 2.4.4.2-1）。一方、

エメダスチンフマル酸塩の毒性試験の公表文献[21-25]では、ラット及びイヌを用いた反復経口投与毒性試験における主な毒性所見は、体重増加抑制、軽微な精巣及び肝臓への影響であり、無影響量はラットでは 10mg/kg/day、イヌでは 15mg/kg/day であった。新たに実施した TK 試験の成績から、いずれの試験においても、無影響量又は毒性学的意義の低い変化と考えられる用量まで、少なくとも C_{max} で 46 倍、AUC_{0-24} で 7.3 倍以上の安全域があると考えられた。

以上より、HP-3060 の臨床適用における安全性の懸念は低いと考えられた。

ラットを用いた妊娠前・妊娠初期投与試験において[26]、生殖機能に異常はみられず、着床阻害作用、胎児致死作用及び胎児発育抑制作用についても認められなかった。ラットを用いた器官形成期投与試験において[27]、胎児に及ぼす影響として、胎児死亡率の増加及び胎児体重の減少がみられたものの、催奇形成作用は認められなかった。また、新生児に及ぼす影響として、出産児数の減少、尾の異常及び離乳後の軽度な体重増加抑制が観察されたが、新生児の生後分化、一般機能、情動性、学習能及び生殖能への影響は認められず、胎児（F_2）の発生にも異常はなかった。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、生存胎児数、胎児生存率、胚・胎児死亡数、着床後死亡率、性比、胎児体重、胎盤重量、胎盤、外表、内臓検査及び骨格検査にエメダスチンフマル酸塩に関連した変化はみられなかった。ラットを用いた周産期及び授乳期投与試験において[28]、分娩及び哺育状態に異常はなかった。新生児に及ぼす影響としては、哺育期後半に軽度な体重の増加抑制が認められたが、新生児の生存性、分化状態、一般機能、情動性、学習能及び生殖能にエメダスチンフマル酸塩投与に起因する影響は認められず、胎児（F_2）の発生にも異常がなかった。

以上より、ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験の成績から、生殖機能、胚・胎児、催奇形性及び新生児に対して、エメダスチンフマル酸塩の影響は認められなかった。そのため、HP-3060 が誤って妊婦に適用された場合でも、催奇形成作用を含めた胎児及び新生児への影響が認められる可能性は低いと考えられた。しかし、ラットにおいては胎盤通過することが知られており[13]、ヒトにおいても妊娠中の婦人への投与に関する安全性は確立していないことから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には HP-3060 を投与しないことが望ましいと考えられた。また、ラットにおいて乳汁への移行が確認されていることから[13]、授乳中の婦人には、HP-3060 を投与しないことが望ましいと考えられた。

イヌの損傷皮膚に HP-3060 を経皮投与したとき、健常皮膚投与に比べエメダスチンの血漿中濃度は速やかに上昇し、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 3.0 及び 2.3 倍の高値を示した。皮膚からのエメダスチンの吸収は角層がバリアー機能として影響していると考えられることから、ヒトにおいても損傷皮膚においては健常皮膚に比べ吸収が増大する可能性が示唆され、創傷部位へ HP-3060 を投与しないことが望ましいと考えられた。

HP-3060 を臨床適用したとき、エメダスチンが皮膚で代謝を受ける可能性、CYP やトランスポーターを阻害する可能性は低く他剤へ与える影響は低いものと考えられる。しかし、エメダスチンの代謝には主に CYP1A2、2E1 及び 3A4 が関与していることから、臨床現場において、多剤併用によりこれらの CYP が同時に阻害される場合、血漿中エメダスチン濃度の上昇に起因した副作

用を発現する可能性が考えられるため注意が必要である。

薬物動態試験において、[^{14}C]HP-3060 をラットに経皮投与したとき、投与部位皮膚からの放射能の消失は緩徐であり、ヒト皮膚代謝試験の結果から投与部位皮膚には大部分がエメダスチンとして存在すると考えられた。

HP-3060 を用いたラットの 4 週間反復経皮投与毒性試験において、HP-3060 投与部位に紅斑がみられ、病理組織学的検査では、主に表皮の圧迫及び肥厚、皮脂腺の肥大がみられた。HP-3060 を用いたイヌの 4 週間反復経皮投与毒性試験において、HP-3060 投与部位に紅斑及び丘疹がみられ、病理組織学的検査では、主に表皮肥厚、炎症性細胞浸潤又は痂皮がみられた。いずれの試験においても、HP-3060 は軽微な皮膚刺激性を示したが、プラセボ投与部位と大きな差はなかったことから、製剤の投与（貼付及び剥離）による物理的刺激性も影響していると考えられた。ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験においては、HP-3060 の皮膚刺激性は認められなかった（P.I.I. = 0.0）。ミニブタを用いた 13 週間及び 39 週間皮膚累積刺激性試験では、HP-3060 及び HP-3060 プラセボ投与部位に軽微な累積刺激性は認められたものの、投与部位皮膚の肉眼的及び病理組織学的検査では重篤な所見は認められなかった。また、エメダスチンフマル酸塩溶液（HP-3060 含有濃度の [redacted]倍濃度）投与部位には累積刺激性は認められなかった。なお、HP-3060 を 2 日に 1 回の頻度で投与した場合は、1 日 1 回の頻度で投与した場合よりも皮膚累積刺激性は減弱したため、同一部位への投与を避けることで皮膚刺激性は減弱するものと考えられた。

マウス中期皮膚発がん性試験では、エメダスチンフマル酸塩溶液（HP-3060 含有濃度の [redacted]倍濃度）の皮膚発がん促進作用は認められず、ミニブタ 39 週間皮膚累積刺激性試験でも投与部位皮膚に前がん病変の所見は認められなかったことから、HP-3060 投与によって皮膚発がんを誘発する可能性は低いと考えられた。

HP-3060 のモルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）においては、皮膚感作性は認められなかった。

以上の成績より、HP-3060 の投与部位において、皮膚中に薬物が残留することが示唆されるものの、各動物種における皮膚刺激性は軽微であり、皮膚発がん及び皮膚アレルギーを誘発する可能性も低いと考えられることから、臨床適用における投与部位皮膚の安全性の懸念は低いと考えられた。

HP-3060 の支持体として使用する[redacted]（商品名：[redacted]）については、製造元で実施された毒性試験において毒性学的変化はみられなかったため、臨床適用における安全性は問題ないと考えられた。

以上より、HP-3060 は投与期間中の血漿中エメダスチン濃度を維持することにより、安定した抗ヒスタミン作用を示し、アレルギー性鼻炎に伴う鼻症状を持続的に改善することが期待される。安全性薬理試験及び毒性試験の試験成績から、臨床適用において問題となる副作用は誘発しないと考えられた。長期使用における皮膚刺激性の発現には注意が必要であるが、同一部位に連続貼付しないようにすることで、皮膚刺激性の発現リスクは軽減できるものと考えられた。また、生

殖発生毒性試験の試験成績から、妊婦及び妊娠の可能性のある婦人並びに授乳中の婦人に対しては、適切な注意喚起が必要と考えられた。

2.4.6 参考文献

1) Fukuda T, Morimoto Y, Iemura R, Kawashima T, Tsukamoto G, Ito K. Effect of 1-(2-ethoxyethyl) -2-(4-methyl-1-homopiperazinyl)-benzimidazole difumarate (KB-2413), a new antiallergic, on chemical mediators. Arzneimittelforschung 1984; 34: 801-5.
2) Nishimura N, Ito K, Tomioka H, Yoshida S. Inhibition of chemical mediator release from human leukocytes and lung in vitro by a novel antiallergic agent, KB-2413. Immunopharmacol Immunotoxicol 1987; 9: 511-21.
3) Saito T, Hagihara A, Igarashi N, Matsuda N, Yamashita A, Ito K, et al. Inhibitory effects of emedastine difumarate on histamine release. Jpn J Pharmacol 1993; 62: 137-43.
4) Sharif NA, Su SX, Yanni JM. Emedastine: a potent, high affinity histamine H_1-receptor-selective antagonist for ocular use: receptor binding and second messenger studies. J Ocul Pharmacol 1994; 10: 653-64.
5) 斉藤忠之, 高路　修, 山田　悟, 森田栄伸, 山本昇壯. モルモットおよびヒト好酸球遊走に対する Emedastine Difumarate の作用. 西日本皮膚科 1993; 55: 1081-5.
6) EMADINE® Review documents, Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s) (NDA 20-706).
7) Saito T, Fukuda T, Sukamoto T, Yoshidomi M, Morimoto Y, Shimohara K, et al. General pharmacology of 1-(2-ethoxyethyl)-2-(4-methyl-1-homopiperazinyl)benzimidazole difumarate. 1st communication: Effects on the central nervous system. Arzneimittelforschung 1988; 38: 66-9.
8) Tasaka K, Kamei C, Katayama S, Kitazumi K, Akahori H, Hokonohara T. Comparative study of various H_1-blockers on neuropharmacological and behavioral effects including 1-(2-ethoxyethyl) -2-(4-methyl-1-homopiperazinyl)benzimidazole difumarate (KB-2413), a new antiallergic agent. Arch Int Pharmacodyn Ther 1986; 280: 275-91.
9) Saito T, Fukuda T, Tajima S, Sukamoto T, Yamashita A, Kanazawa T, et al. General pharmacology of 1-(2-ethoxyethyl)-2-(4-methyl-1-homopiperazinyl)benzimidazole difumarate. 2nd communication: Effects on the circulation and the other systems. Arzneimittelforschung 1988; 38: 267-72.
10) Sakai T, Hamada T, Awata N, Watanabe J. Pharmacokinetics of an antiallergic agent, 1-(2-ethoxyethyl) -2-(hexahydro-4-methyl-1*H*-1,4-diazepin-1-yl)-1*H*-benzimidazole difumarate (KG-2413) after oral administration: interspecies differences in rats, guinea pigs and dogs. J Pharmacobio-Dyn 1989; 12: 530-6.
11) Sakai T, Hamada T, Awata N, Watanabe J. Interspecies differences in pharmacokinetics of an antiallergic agent, 1-(2-ethoxyethyl)-2-(hexahydro-4-methyl-1,4-diazepin-1-yl)benzimidazole difumarate (KG-2413) after intravenous administration to rats, guinea pigs and dogs. Chem Pharm Bull 1989; 37: 753-6.
12) Sakai T, Takahashi H, Hamada T, Awata N, Watanabe J. The biological fate of 1-(2-ethoxyethyl)

-2-(4-methyl-1-homopiperazinyl)benzimidazole difumarate (KB-2413) I Absorption and excretion after oral administration to rats and guinea pigs. 薬物動態 1987; 2: 123-31.

13) Sakai T, Takahashi H, Hamada T, Awata N, Watanabe J. The biological fate of 1-(2-ethoxyethyl) -2-(4-methyl-1-homopiperazinyl)benzimidazole difumarate (KB-2413) III Transfer to fetus and milk in rats. 薬物動態 1987; 2: 147-54.

14) 和田幸雄, 高橋秀之, 浜田　司, 酒井孝範, 川島恒男, 粟田則男. 抗アレルギー薬 1-(2-ethoxyethyl)-2-(hexahydro-4-methyl-1*H*-1,4-diazepin-1-yl)-1*H*-benzimidazole difumarate（KG-2413）のラットおよびモルモットにおける代謝. 薬物動態 1989; 4: 459-70.

15) 和田幸雄, 浜田　司, 酒井孝範, 川島恒男, 粟田則男. 抗アレルギー薬 1-(2-ethoxyethyl) -2-(hexahydro-4-methyl-1*H*-1,4-diazepin-1-yl)-1*H*-benzimidazole difumarate（KG-2413）のイヌにおける吸収, 代謝および排泄. 薬物動態 1989; 4: 471-80.

16) 粟田則男, 高橋秀之, 能海和宣, 酒井孝範, 浜田　司. 抗アレルギー薬 1-(2-ethoxyethyl) -2-(hexahydro-4-methyl-1*H*-1,4-diazepin-1-yl)-1*H*-benzimidazole difumarate（KG-2413）のラットにおける代謝物の同定. 薬学雑誌 1989; 109: 318-28.

17) Hamada T, Awata N. Metabolism of a new antiallergic agent, emedastine difumarate, in human. 薬物動態 1990; 5: 871-81.

18) 和田幸雄, 浜田　司, 川島恒男, 粟田則男. 抗アレルギー薬フマル酸エメダスチンのラット及びモルモットにおける *in vitro* 代謝. 薬学雑誌. 1990; 110: 40-8.

19) 石田光裕, 岩本成一, 坂本文夫, 田井中　均. 抗アレルギー薬フマル酸エメダスチンの代謝に関与するヒト P450 分子種. 基礎と臨床 1997; 31: 3089-92.

20) 平川公昭, 鮫島秀暢, 海野　隆, 荻野文雄, 武部秀太郎, 飯野哲夫ほか. Emedastine Difumarate（KG-2413）のマウス・ラット・イヌにおける急性毒性試験. 応用薬理 1990; 39: 209-14.

21) 平川公昭, 鮫島秀暢, 海野　隆, 荻野文雄, 武部秀太郎, 飯野哲夫ほか. Emedastine Difumarate（KG-2413）のラット 3 ヵ月間経口投与による亜急性毒性試験. 応用薬理 1990; 39: 215-29.

22) 平川公昭, 海野　隆, 鮫島秀暢, 荻野文雄, 武部秀太郎, 飯野哲夫ほか. Emedastine Difumarate（KG-2413）のラット 1 年間経口投与による慢性毒性試験. 応用薬理 1990; 39: 269-83.

23) 平川公昭, 海野　隆, 荻野文雄, 武部秀太郎, 飯野哲夫, 鮫島秀暢ほか. Emedastine Difumarate（KG-2413）のビーグル犬 3 ヵ月間経口投与による亜急性毒性試験ならびに回復試験. 応用薬理 1990; 39: 231-68.

24) 平川公昭, 海野　隆, 鮫島秀暢, 荻野文雄, 武部秀太郎, 飯野哲夫ほか. Emedastine Difumarate（KG-2413）のビーグル犬 1 年間経口投与による慢性毒性試験. 応用薬理 1990; 39: 285-317.

25) EMADINE® Review documents, Pharmacology Review(s) (NDA 20-706).

26) 金本　勇, 横井義之, 光森達博, 福西克弘, 永野正紀, 前川健郎ほか. Emedastine Difumarate（KG-2413）のラットにおける生殖試験 妊娠前および妊娠初期投与試験. 応用薬理 1990; 39: 319-28.

27) 金本　勇, 横井義之, 光森達博, 福西克弘, 永野正紀, 塗本精一. Emedastine Difumarate（KG-2413）のラットにおける生殖試験 器官形成期投与試験. 応用薬理 1990; 39: 329-42.

28) 金本　勇, 横井義之, 光森達博, 福西克弘, 前川健郎, 塗本精一. Emedastine Difumarate

（KG-2413）のラットにおける生殖試験 周産期および授乳期投与試験. 応用薬理 1990; 39: 343-54.

29) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 第 3 章 発症のメカニズム. 鼻アレルギー診療ガイドライン－通年性鼻炎と花粉症－ 2016年版(改訂第8版). 東京: ライフ・サイエンス; 2015. p. 16-8.