アレサガテープ 4mg
アレサガテープ 8mg

2.6.1

緒　言

久光製薬株式会社

目　　次

2.6.1　緒言 4
2.6.1.1　エメダスチンフマル酸塩の化学構造及び薬理的特性 4
2.6.1.2　申請する効能・効果、用法・用量 4
2.6.1.3　参考文献 5

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）含有するテープ剤（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

2.6.1　緒言

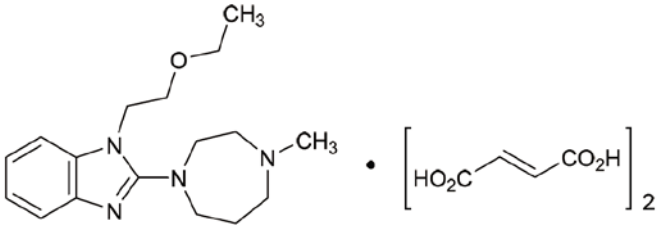
2.6.1.1　エメダスチンフマル酸塩の化学構造及び薬理的特性

HP-3060 は久光製薬株式会社が開発したエメダスチンフマル酸塩を有効成分とする経皮吸収型製剤である。エメダスチンフマル酸塩は、一連の benzimidazole 誘導体の中からスクリーニングされた化合物で、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と、抗ヒスタミン作用を併せ持つ塩基性の抗アレルギー剤である [1)]。エメダスチンフマル酸塩を含有する経口剤は、本邦においてアレルギー性鼻炎及び蕁麻疹に対して有効性が認められ、1993 年に承認を取得している。

有効成分であるエメダスチンフマル酸塩の化学構造を以下に示す。

化学名：　1-(2-Ethoxyethyl)-2-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)-1*H*-benzimidazole difumarate

構造式：



分子式：　$C_{17}H_{26}N_4O \cdot 2C_4H_4O_4$

分子量：　534.56

2.6.1.2　申請する効能・効果、用法・用量

アレルギー性鼻炎症状の発現にヒスタミンが関与することから、アレルギー性鼻炎に対する薬物治療として、抗ヒスタミン作用を有する薬剤が広く使用されている。HP-3060 は経皮吸収型の製剤であるため、安定した血中薬物濃度を維持することにより 1 日 1 回の投与で 24 時間安定した効果の持続が期待される。また、アレルギー性鼻炎の領域において新たな投与経路の治療薬が加わることにより、薬剤選択の幅を広げることができるものと考えた。

今般、臨床試験においてアレルギー性鼻炎に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、以下の内容にて製造販売承認申請を行うこととした。

【効能・効果】

アレルギー性鼻炎

【用法・用量】

通常、成人にはエメダスチンフマル酸塩として 1 回 4mg を胸部、上腕部、背部又は腹部のいずれかに貼付し、24 時間毎に貼り替える。なお、症状に応じて 1 回 8mg に増量できる。

2.6.1.3 参考文献

1) 遠藤朝彦. フマル酸エメダスチン（レミカット®カプセル, ダレン®カプセル）のアレルギー性鼻炎に対する長期投与の臨床的調査－多施設参加によるオープン・スタディー. 耳鼻咽喉科展望 1997; 40: 231-45.

アレサガテープ 4mg
アレサガテープ 8mg

2.6.2

薬理試験の概要文

久光製薬株式会社

目　次

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 6
2.6.2.2.1　ラットヒスタミン誘発血管透過性亢進モデルを用いた HP-3060 の薬効評価 6
2.6.2.2.2　ヒスタミン受容体に対する結合親和性 6
2.6.2.2.3　モルモット摘出回腸を用いた抗ヒスタミン作用 6
2.6.2.2.4　ケミカルメディエーター遊離に対する作用 7
2.6.2.2.5　好酸球遊走に対する作用 7
2.6.2.3　副次的薬理試験 8
2.6.2.4　安全性薬理試験 8
2.6.2.4.1　心血管系及び呼吸系に対する作用 8
2.6.2.4.2　その他の作用（一般薬理作用） 8
2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験 12
2.6.2.6　考察及び結論 13
2.6.2.7　図表 16
2.6.2.8　参考文献 16

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

略号	省略していない表現又は定義
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
ED_{50}	50% effective dose：50%有効量
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
[^{3}H]	Tritium：三重水素
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
IC_{50}	50% inhibitory concentration：50%阻害濃度
K_i	阻害定数
N.A.	not applicable：該当せず
PQ 間隔	心電図の P 波の開始から QRS 波の開始までの時間
QRS 時間	心電図の QRS 波の時間
QT 間隔	心電図の QRS 波の開始から T 波の終了するまでの時間
QTc	補正 QT 間隔

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）

2.6.2　薬理試験の概要文

2.6.2.1　まとめ

アレルギー性鼻炎は、原則的には発作性反復性のくしゃみ、（水様性）鼻漏、鼻閉を 3 主徴とする鼻粘膜の I 型アレルギー性疾患である [1)]。鼻粘膜上に抗原が吸入されると、鼻粘膜表層に分布する肥満細胞の表面で抗原抗体反応が起き、粘膜型肥満細胞から化学伝達物質が放出される。これらの化学伝達物質に対する鼻粘膜の知覚神経終末、血管の反応として、くしゃみ、（水様性）鼻汁、鼻粘膜腫脹（鼻閉）が惹起される。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 [2)]。

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 [3)]、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 [4, 5)]。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。なお、エメダスチンフマル酸塩の作用機序に関しては公表文献を概括した。

ラットヒスタミン誘発血管透過性亢進モデルにおいて、HP-3060 0.5 及び 1.5mg/body は、投与後 1 時間では抗ヒスタミン作用を示さなかったが、投与後 12 及び 24 時間において用量依存的な抗ヒスタミン作用を示した。一方、エメダスチンフマル酸塩 22mg/kg の経口投与は投与後 1 時間に抗ヒスタミン作用を示し、投与後 12 及び 24 時間（12 時間おき 2 回投与）には明らかな作用を示さなかった。

エメダスチンフマル酸塩は、モルモット又はラットの前脳を用いた受容体結合試験においてヒスタミン H_1 受容体に対して高い親和性を示し、ヒスタミン H_2 及び H_3 受容体にはほとんど親和性を示さなかった。またモルモットの摘出回腸において、エメダスチンフマル酸塩はヒスタミン誘発収縮を濃度依存的に抑制し、IC_{50} は 6.1nmol/L であった。一方、アセチルコリン、ブラジキニン及びセロトニン誘発収縮に対する IC_{50}（それぞれ 31、340 及び 9.8μmol/L）はヒスタミン誘発収縮に対する IC_{50} の 1000 倍以上であり、抗コリン、抗ブラジキニン及び抗セロトニン作用は弱いと考えられた。ヒト白血球において、エメダスチンフマル酸塩はダニ抗原刺激によるヒスタミン及びロイコトリエン C_4 遊離を濃度依存的に抑制した。また、ヒト好酸球遊走に対し抑制作用を示した。

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。これらの試験は、いずれも安全性薬理試験のガイドラインに基づいて GLP に従って実施した。

hERG 導入 CHO 細胞において、エメダスチンフマル酸塩はカリウム電流を濃度依存的に抑制し、IC_{50} は 0.24μmol/L であった。心血管系及び呼吸系に対して、HP-3060 は 144mg/body（15.93mg/kg）までイヌの血圧、心拍数、心電図、呼吸数、1 回換気量及び分時換気量に影響しなかった。

抗ヒスタミン薬は、血液脳関門を通過し中枢神経系に作用することにより副作用として眠気を引き起こすことが知られている[6)]。エメダスチンフマル酸塩も中枢神経系に対し作用する可能性が考えられるため、公表文献に基づき中枢神経系への作用（一般薬理作用）について評価した。その他、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は 100 及び 300mg/kg（経口投与）で自発運動の抑制等を示したが、これらの症状は投与後 2～3 時間に消失した。また、100mg/kg で自発運動量の減少、酢酸ライジング反応の抑制を示した。さらに、ラットの脳波に対し 10 及び 20mg/kg（静脈内投与）で傾眠パターンを示した。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。自律神経系に対し、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、腸管及び子宮の自動運動の抑制等を示した。その他、尿量及び尿中電解質の増加傾向、胃液及び胆汁分泌促進作用、腸管輸送の抑制作用等を示した。

なお、HP-3060 を経皮投与した薬理試験では、投与を個体あたり（mg/body）で行い、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。

2.6.2.2　効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1　ラットヒスタミン誘発血管透過性亢進モデルを用いた HP-3060 の薬効評価

資料番号：4.2.1.1-1　概要表：2.6.3.2

方法：8 週齢の SD 系雄性ラット（10 匹/群）を用いて HP-3060 の抗ヒスタミン作用をヒスタミン誘発血管透過性亢進モデルにより評価した。HP-3060 を投与後、ヒスタミン皮内投与により惹起される血管透過性亢進に対する影響を、浸出する色素量を指標に評価した。HP-3060 の投与量は、エメダスチンフマル酸塩として 0.5 及び 1.5mg/body とし、ラット背部皮膚に 1、12 又は 24 時間経皮投与した。実測の体重から算出した HP-3060 の平均投与量は、1.56～1.57 及び 4.67～4.68mg/kg であった。また、エメダスチンフマル酸塩 22mg/kg をヒスタミン投与の 1 又は 12 時間前に単回経口投与、もしくは 12 及び 24 時間前に 2 回経口投与したときの色素浸出量を評価した。

成績：HP-3060 は投与後 1 時間では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（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（表 2.6.2.2-1）。

表 2.6.2.2-1　ラットヒスタミン誘発血管透過性亢進モデルに対する HP-3060 経皮投与及びエメダスチンフマル酸塩経口投与の抑制作用

投与物質	色素量（μg/site）[a)]		
	1 時間評価	12 時間評価	24 時間評価
擬似投与	47.7 ± 2.6	56.2 ± 4.8	54.2 ± 3.7
HP-3060 0.5mg/body	48.0 ± 3.2	35.6 ± 3.8^{++}	40.9 ± 3.7$^{\#}$
HP-3060 1.5mg/body	43.8 ± 3.7	24.4 ± 2.5^{++}	28.0 ± 3.2$^{\#\#}$
エメダスチンフマル酸塩 22mg/kg	14.3 ± 2.2**	50.3 ± 3.7	44.5 ± 4.0 [b)]

a：色素量は平均値 ± 標準誤差（n=10）で示した。
b：44mg/kg/day（22mg/kg を 12 時間おき 2 回投与）
**：$p < 0.01$ vs. 擬似投与 1 時間評価（Dunnett type 多重比較検定）
$^{++}$：$p < 0.01$ vs. 擬似投与 12 時間評価（Dunnett type 多重比較検定）
$^{\#}$：$p < 0.05$、$^{\#\#}$：$p < 0.01$ vs. 擬似投与 24 時間評価（Dunnett type 多重比較検定）
最終報告書（4.2.1.1-1）表 1 より作成

2.6.2.2.2　ヒスタミン受容体に対する結合親和性（公表文献）

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を検討した[7)]。モルモットの前脳から調製した細胞膜画分を用いて[^{3}H] pyrilamine 結合（H_1 受容体）及び[^{3}H] tiotidine 結合（H_2 受容体）に対する K_i を、ラットの前脳から調製した細胞膜画分を用いて[^{3}H] *N*-methyl histamine 結合（H_3 受容体）に対する K_i をそれぞれ算出した。エメダスチンフマル酸塩の H_1、H_2 及び H_3 受容体に対する K_i は、それぞれ 1.3、49067 及び 12430nmol/L であった。

2.6.2.2.3　モルモット摘出回腸を用いた抗ヒスタミン作用（公表文献）

モルモットの摘出回腸を用いてエメダスチンフマル酸塩の抗ヒスタミン作用を検討した。また、

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も併せて検討した[3]。Hartley 系雄性モルモットの回腸から 1cm の切片を作製して organ bath 内に吊るし、ヒスタミン二塩酸塩、アセチルコリン塩酸塩、ブラジキニン及びセロトニンクレアチニン硫酸塩をそれぞれ 540、550、100 及び 3000nmol/L になるように添加したときの収縮を測定した。エメダスチンフマル酸塩及び抗ヒスタミン薬は各収縮惹起物質を添加する 5 分前に Tyrode 液に添加した。エメダスチンフマル酸塩はヒスタミン誘発収縮を抑制し、IC_{50} は 6.1nmol/L であった。一方、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に対する IC_{50} はそれぞれ 31、340 及び 9.8μmol/L であった。また、抗ヒスタミン薬であるクロルフェニラミンマレイン酸塩、ケトチフェンフマル酸塩、ジフェンヒドラミン塩酸塩及びクレマスチンフマル酸塩のヒスタミン誘発収縮に対する IC_{50} は、それぞれ 12、5.2、44 及び 29nmol/L であった（表 2.6.2.2-2）。

表 2.6.2.2-2　モルモット摘出回腸のヒスタミン、アセチルコリン、ブラジキニン及びセロトニン誘発収縮に対する抗ヒスタミン薬の IC_{50}

薬物 a)	モルモット摘出回腸の収縮反応に対する IC_{50}（μmol/L）b)			
	ヒスタミン	アセチルコリン	ブラジキニン	セロトニン
エメダスチン	0.0061	31	340	9.8
クロルフェニラミン	0.012	13	55	29
ケトチフェン	0.0052	4.1	37	4.1
ジフェンヒドラミン	0.044	4.2	36	11
クレマスチン	0.029	1.5	7.3	1.4
アトロピン	N.A.	0.0091	N.A.	N.A.

a：評価には塩を用いているが、化合物の名称は遊離塩基として表記した。
b：3～5 例の摘出回腸を用いて評価した
N.A.：not applicable 該当せず
参考文献 3 の Table 1 より作成

2.6.2.2.4　ケミカルメディエーター遊離に対する作用（公表文献）

ヒト白血球を用いて、エメダスチンフマル酸塩のヒスタミン及びロイコトリエン C_4 遊離に対する作用を検討した[4]。喘息患者の血液から分離した白血球にエメダスチンフマル酸塩を添加し、ダニ抗原を用いて刺激したときのヒスタミン及びロイコトリエン C_4 遊離量を測定した。エメダスチンフマル酸塩は、ヒスタミン及びロイコトリエン C_4 の遊離をそれぞれ 0.1～3mmol/L で濃度依存的に抑制した。

ラット腹腔肥満細胞を用いて、エメダスチンフマル酸塩のヒスタミン遊離に対する作用を評価した[5]。ラットの腹腔から採取した肥満細胞にエメダスチンフマル酸塩を添加し、サブスタンス P を用いて刺激したときのヒスタミン遊離量を測定した。カルシウム存在下においてエメダスチンフマル酸塩は 1nmol/L 以上で有意なヒスタミン遊離抑制作用を示した。

2.6.2.2.5　好酸球遊走に対する作用（公表文献）

エメダスチンフマル酸塩のヒト好酸球遊走に対する作用を検討した[8]。健常人の血液から分離した好酸球を浮遊させた液をチャンバーの上室に、メンブレンフィルターを挟み、エメダスチン

フマル酸塩及びロイコトリエン B_4 混合液を下室に入れ、37℃、3 時間インキュベートし、フィルターの 80μm の深さまで遊走した好酸球数を計数した。エメダスチンフマル酸塩は 10～10000nmol/L の濃度で有意な好酸球遊走抑制作用を示した。

2.6.2.3　副次的薬理試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.2.4　安全性薬理試験

2.6.2.4.1　心血管系及び呼吸系に対する作用

2.6.2.4.1.1　エメダスチンフマル酸塩の hERG 電流に対する作用

資料番号：4.2.1.3-1　概要表：2.6.3.4

方法：hERG 導入 CHO 細胞を用いてエメダスチンフマル酸塩のカリウム電流（hERG 電流）に対する作用を電気生理学的試験（whole-cell patch clamp 法）により検討した。エメダスチンフマル酸塩は、細胞への適用濃度が 0.03、0.1、0.3 及び 1μmol/L になるように添加した。

成績：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、0.03、0.1、0.3 及び 1μmol/L における抑制率はそれぞれ 9.04、30.22、56.66 及び 78.64%であった。また、IC_{50} は 0.24μmol/L であった。

2.6.2.4.1.2　HP-3060 の心血管系・呼吸系に対する作用

資料番号：4.2.1.3-2　概要表：2.6.3.4

方法：8～9 ヵ月齢の雄性ビーグル犬（4 匹/群）を用いて、HP-3060 の心血管系及び呼吸系に対する影響を覚醒、非拘束下で検討した。HP-3060 をイヌの背部に 24 時間経皮投与し、テレメトリー方式にて血圧、心拍数及び心電図を、また同時にチャンバーを用いた whole body plethysmograph 法にて呼吸数、1 回換気量及び分時換気量を投与後 24 時間まで測定した。HP-3060 の投与量は、エメダスチンフマル酸塩として 16、48 及び 144mg/body とした。対照群には、高用量群と同枚数（18 枚）の HP-3060 プラセボを投与した。実測の体重から算出した HP-3060 の平均投与量は、1.78、5.30 及び 15.93mg/kg であった。

成績：拡張期血圧、収縮期血圧、平均血圧及び心拍数において、対照群と比較して各被験物質投与群に有意差はなく、HP-3060 は 144mg/body（15.93mg/kg）まで作用を示さなかった。

心電図に対し、PQ 間隔、QRS 時間、QT 間隔及び QTc において、対照群と比較して各被験物質投与群に有意差はなく、HP-3060 は 144mg/body（15.93mg/kg）まで作用を示さなかった。

呼吸機能に対し、呼吸数、1 回換気量及び分時換気量において、対照群と比較して各被験物質投与群に有意差はなく、HP-3060 は 144mg/body（15.93mg/kg）まで作用を示さなかった。

2.6.2.4.2　その他の作用（一般薬理作用）

公表文献に基づく一般薬理作用のまとめを表 2.6.2.4-1 に示した。

2.6.2.4.2.1　中枢神経系に対する作用

(1) 一般症状及び行動観察、自発運動量、行動変化、運動協調性、痙攣、振戦、睡眠、体温等に対する作用（公表文献）

ddY 系雄性マウスにエメダスチンフマル酸塩 10、30、100、300 及び 1000mg/kg を経口投与し、Irwin 変法に従い一般症状及び行動を観察した。エメダスチンフマル酸塩 10mg/kg では作用が認められなかったが、30mg/kg でわずかな自発運動の抑制が認められた。100 及び 300mg/kg において自発運動の抑制、散瞳及び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。1000mg/kg において投与後 10 分に振戦、間代性痙攣及び強直性痙攣が認められ、全ての動物が死亡した [9]。

ddY 系雄性マウスにエメダスチンフマル酸塩 10、30 及び 100mg/kg を経口投与し、投与後 30 分から 90 分までの自発運動量を測定した。エメダスチンフマル酸塩は 30mg/kg まで作用を示さなかったが、100mg/kg において有意な自発運動量の減少を示した [9]。

ddY 系雄性マウスにおいて、エメダスチンフマル酸塩 10 及び 30mg/kg の経口投与では酢酸ライジング反応に影響を与えなかったが、100mg/kg で酢酸ライジング反応を抑制させた [9]。

ddY 系雄性マウスにおいて、エメダスチンフマル酸塩の経口投与は 100mg/kg まで電気ショックにより誘発される闘争行動、運動協調性（回転棒法及び懸垂法）、ペンテトラゾール誘発痙攣、ストリキニーネ誘発痙攣、最大電撃痙攣、オキソトレモリン誘発振戦、フィゾスチグミン誘発致死及びヘキソバルビタール誘発睡眠に影響を与えなかった [9]。

ddY 系雄性マウスにおいて、エメダスチンフマル酸塩 10 及び 30mg/kg の経口投与ではレセルピン誘発体温低下に影響を与えなかったが、100mg/kg で体温低下の回復作用を示した [9]。

Wistar 系雄性ラットにおいて、エメダスチンフマル酸塩の経口投与は 100mg/kg まで正常体温及び条件回避反応に影響を与えなかった [9]。

(2) 脳波、条件回避反応及び脊髄反射に対する作用（公表文献）

ラットを用いて、エメダスチンフマル酸塩を静脈内投与したときの脳波に対する影響を検討した。Wistar 系雄性ラットの前頭皮質、後頭皮質、海馬、尾状核及び扁桃体に麻酔下で電極を埋め込み、埋め込み手術から 10 日以上経過した後、動物を観察用チャンバーに入れ、脳波を測定した。エメダスチンフマル酸塩 5mg/kg では明らかな脳波及び行動変化を示さなかった。しかし投与後 30 分までは覚醒パターンを示したが、その後、傾眠パターンがしばしば認められた。エメダスチンフマル酸塩 10 及び 20mg/kg では鎮静が認められ、脳波においては、コントロール群で認められる海馬におけるシータ波を消失させた。また、その他の脳部位においても傾眠パターンが認められた [10]。

Wistar 系雄性ラットにおいて、エメダスチンフマル酸塩の静脈内投与は 20mg/kg まで条件回避反応及び脊髄反射（単シナプス反射、多シナプス反射）に影響を与えなかった [10]。

2.6.2.4.2.2　心血管系に対する作用（公表文献）

モルモット摘出右心房を用いた収縮実験において、エメダスチンフマル酸塩は 0.1μg/mL では作用を示さなかったが、1、10 及び 100μg/mL で拍動数を減少させ、100μg/mL で収縮力を低下させ

た[11]。

2.6.2.4.2.3　自律神経系に対する作用（公表文献）

モルモット摘出回腸において、エメダスチンフマル酸塩は 1μg/mL 以下では塩化バリウム及びニコチン誘発収縮反応に影響を与えなかったが、10 及び 100μg/mL で塩化バリウム及びニコチン誘発収縮の抑制作用を示した[11]。

モルモット摘出輸精管において、エメダスチンフマル酸塩 1～100μg/mL はエピネフリン誘発収縮反応に対し弱い促進作用を示した[11]。

ウサギ摘出十二指腸、空腸及び回腸において、エメダスチンフマル酸塩は 1 及び 10μg/mL では自動運動に影響を与えなかったが、100μg/mL で自動運動の抑制作用を示した[11]。

ラット摘出子宮（非妊娠、妊娠前期及び妊娠後期）において、エメダスチンフマル酸塩は 1 及び 10μg/mL では自動運動に影響を与えなかったが、100μg/mL で妊娠後期の子宮収縮を抑制させ、収縮回数は増加させた[11]。

Wistar 系雄性ラットの横隔膜神経において、エメダスチンフマル酸塩は 10μmol/L では終板電位に影響を与えなかったが、100μmol/L で終板電位の振幅の有意な減少を示した。一方、静止膜電位には影響しなかった[10]。

Wistar 系雄性ラットの上頸神経節において、エメダスチンフマル酸塩は 1μmol/L では活動電位に影響を与えなかったが、10、50 及び 100μmol/L で活動電位の振幅の濃度依存的かつ有意な減少を示し、IC_{50} は 58μmol/L であった[10]。

2.6.2.4.2.4　腎/泌尿器系、胃腸管系及びその他器官系に対する作用（公表文献）

Wistar 系雄性ラットにおいて、エメダスチンフマル酸塩 10mg/kg の経口投与では尿量及び尿中電解質に影響を与えなかったが、30 及び 100mg/kg では尿量及び尿中電解質の増加傾向を示した[11]。

Wistar 系雄性ラットにおいて、エメダスチンフマル酸塩 10mg/kg の十二指腸内投与では胃液分泌に影響を与えなかったが、30mg/kg で胃液分泌を促進させ、100mg/kg では抑制傾向を示した[11]。

Wistar 系雄性ラットにおいて、エメダスチンフマル酸塩 3mg/kg の十二指腸内投与では胆汁分泌に影響を与えなかったが、10、30 及び 100mg/kg で用量依存的に胆汁分泌促進作用を示した[11]。

ddY 系雄性マウスにおいて、エメダスチンフマル酸塩 10 及び 30mg/kg の経口投与では腸管輸送能に影響を与えなかったが、100mg/kg で腸管輸送の抑制作用を示した[11]。

エメダスチンフマル酸塩は 10 及び 100μg/mL で adenosine diphosphate 誘発血小板凝集（ウサギ）の弱い阻害作用を示した。また、100μg/mL でコラーゲン誘発血小板凝集を強く阻害した[11]。

Wistar 系雄性ラットにおいて、エメダスチンフマル酸塩 10 及び 30mg/kg の経口投与はカラゲニン誘発足浮腫に影響を与えなかったが、100mg/kg で足浮腫の抑制作用を示した[11]。

表 2.6.2.4-1　エメダスチンフマル酸塩の一般薬理作用（続く）

	試験項目	動物 / 標本	投与経路	試験結果	参考文献
中枢神経系	一般症状及び行動観察	ddY 系マウス（雄）	経口	10mg/kg で作用なし 30mg/kg で自発運動のわずかな抑制 100 及び 300mg/kg で自発運動抑制、散瞳及び体温低下 1000mg/kg で振戦、間代性痙攣及び強直性痙攣が認められ、全個体死亡	9
	自発運動量	ddY 系マウス（雄）	経口	10、30mg/kg で作用なし 100mg/kg で減少	9
	酢酸ライジング反応	ddY 系マウス（雄）	経口	10、30mg/kg で作用なし 100mg/kg で抑制	9
	闘争行動	ddY 系マウス（雄）	経口	30 及び 100mg/kg で作用なし	9
	運動協調性（回転棒法、懸垂法）	ddY 系マウス（雄）	経口	10～100mg/kg で作用なし	9
	抗痙攣作用（ペンテトラゾール、ストリキニーネ、最大電撃）	ddY 系マウス（雄）	経口	10～100mg/kg で作用なし	9
	オキソトレモリン誘発振戦	ddY 系マウス（雄）	経口	10～100mg/kg で作用なし	9
	フィゾスチグミン誘発致死	ddY 系マウス（雄）	経口	10、30 及び 100mg/kg で作用なし	9
	ヘキソバルビタール誘発睡眠	ddY 系マウス（雄）	経口	10～100mg/kg で作用なし	9
	レセルピン誘発体温低下	ddY 系マウス（雄）	経口	10、30mg/kg で作用なし 100mg/kg で体温低下を回復	9
	正常体温	Wistar 系ラット（雄）	経口	10～100mg/kg で作用なし	9
	条件回避反応	Wistar 系ラット（雄）	経口 静脈内	30、100mg/kg で作用なし 5、10 及び 20mg/kg で作用なし	9、10
	脳波	Wistar 系ラット（雄）	静脈内	5mg/kg で明らかな行動及び脳波の変化なし 10、20mg/kg で鎮静及び海馬のシータ波消失	10
	脊髄反射（単シナプス反射、多シナプス反射）	Wistar 系ラット（雄）	静脈内	10、20mg/kg で作用なし	10
心血管系	摘出右心房	モルモット右心房	*in vitro*	0.1μg/mL で作用なし 1、10 及び 100μg/mL で拍動数減少、100μg/mL で収縮力低下	11

表 2.6.2.4-1　エメダスチンフマル酸塩の一般薬理作用（続き）

	試験項目	動物 / 標本	投与経路	試験方法	参考文献
自律神経系	摘出回腸	モルモット回腸	*in vitro*	0.1 及び 1μg/mL で作用なし 10 及び 100μg/mL で塩化バリウム及びニコチン誘発収縮を抑制	11
	摘出輸精管	モルモット輸精管	*in vitro*	1～100μg/mL でエピネフリン誘発収縮に弱い促進作用	11
	腸管運動	ウサギ十二指腸、空腸及び回腸	*in vitro*	1 及び 10μg/mL で作用なし 100μg/mL で自動運動を抑制	11
	子宮運動	ラット子宮（非妊娠、妊娠前期及び妊娠後期）	*in vitro*	1 及び 10μg/mL で作用なし 100μg/mL で妊娠後期の子宮収縮の抑制及び収縮回数の増加	11
	終板電位	ラット横隔膜神経	*in vitro*	10μmol/L で作用なし 100μmol/L で終板電位の振幅の減少 静止膜電位には作用なし	10
	活動電位	ラット上頸神経節	*in vitro*	1μmol/L で作用なし 10、50 及び 100μmol/L で濃度依存的な振幅の減少（IC_{50}：58μmol/L）	10
腎 / 泌尿器系	尿量及び尿中電解質	Wistar 系ラット（雄）	経口	10mg/kg で作用なし 30 及び 100mg/kg で尿量及び尿中電解質の増加傾向	11
胃腸管系	胃液分泌	Wistar 系ラット（雄）	十二指腸内	10mg/kg で作用なし 30mg/kg で分泌促進、100mg/kg で分泌抑制傾向	11
	胆汁分泌	Wistar 系ラット（雄）	十二指腸内	3mg/kg で作用なし 10、30 及び 100mg/kg で用量依存的な分泌促進	11
	腸管輸送	ddY 系マウス（雄）	経口	10、30mg/kg で作用なし 100mg/kg で抑制	11
その他	血小板凝集	ウサギ多血小板血漿	*in vitro*	10 及び 100μg/mL で adenosine diphosphate 誘発血小板凝集を弱く阻害 100μg/mL でコラーゲン誘発血小板凝集を強く阻害	11
	カラゲニン誘発足浮腫	Wistar 系ラット（雄）	経口	10 及び 30mg/kg で作用なし 100mg/kg で足浮腫を抑制	11

2.6.2.5　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。

2.6.2.6　考察及び結論

アレルギー性鼻炎は、発作性反復性のくしゃみ、（水様性）鼻漏、鼻閉を 3 主徴とする鼻粘膜のⅠ型アレルギー性疾患である[1)]。HP-3060 の有効成分であるエメダスチンフマル酸塩は、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と、抗ヒスタミン作用を併せ持つ塩基性の抗アレルギー剤である[12)]。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 であったことから[7)]、エメダスチンフマル酸塩は H_1 受容体に強い親和性を示し、H_2 及び H_3 受容体にはほとんど親和性を示さないと考えられた。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を抑制し、IC_{50} は 6.1nmol/L であった[3)]。一方、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に対する IC_{50} はそれぞれ 31、340 及び 9.8μmol/L であったことから[3)]、エメダスチンフマル酸塩は抗ヒスタミン作用を主作用とし、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。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[4, 5, 8)]。ラットアレルギー性鼻炎モデルにおいては、エメダスチンフマル酸塩 1、3 及び 10mg/kg の経口投与は抗原溶液灌流による鼻腔内色素漏出を用量依存的に抑制し、ED_{50} は 4.6mg/kg であった[13)]。

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[2)]。抗ヒスタミン薬は、鼻粘膜においてヒスタミン受容体を拮抗することにより、アレルギー性鼻炎の症状を改善すると考えられる。

以上のように、エメダスチンフマル酸塩の抗ヒスタミン作用及びその機序について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作用を明らかにすることとし、ヒスタミン皮内投与により惹起される血管透過性亢進に対する作用を、色素量を指標に評価した。ラットヒスタミン誘発血管透過性亢進モデルにおいて、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。以上のことから、HP-3060 は経口投与と比較して薬効発現は遅いものの、投与後 12～24 時間まで持続した抗ヒスタミン作用を示すと考えられた。ラットに HP-3060 を 24 時間経皮投与した薬物動態試験（4.2.2.2-1 参照）において、血漿中エメダスチン濃度は 8～12 時間をピークに 24 時間まで持続することが確認されている。一方、雄性ラット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 0.4～1.2 時間をピークとし、12 時間には低下していることから（4.2.3.7.7-7 参照）、エメダスチンフマル酸塩は血漿中濃度の推移に一致して抗ヒスタミン作用を示すと考えられた。HP-3060 を用いた臨床試験（03 試験、5.3.5.1-1 参照）において、HP-3060 は 1 日 1 回投与

で安定した血漿中エメダスチン濃度推移を示すことから、24 時間安定した抗ヒスタミン作用を発揮すると推察される。

中枢神経系に対し、マウスにおいて、エメダスチンフマル酸塩は 10mg/kg（経口投与）まで明らかな影響を及ぼさなかったが、30mg/kg でわずかな自発運動の抑制作用を示し、100mg/kg 以上の投与量において自発運動の抑制、散瞳、体温低下、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 [9]。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。しかしながら、自発運動抑制作用は経口投与後 3 時間には消失していたことから [9]、一過性の作用であると考えられた。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、わずかな自発運動の抑制が認められたとき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、HP-3060 を用いた臨床試験（03 試験）においてヒトに HP-3060 8mg を反復投与したときの投与 14 日目の C_{max} である 4.42ng/mL 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 5mg/kg（静脈内投与）では明らかな影響を示さなかったが、10 及び 20mg/kg では鎮静作用を示し、海馬において傾眠パターンが認められた [10]。脳波に影響が認められた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る。以上のことから、HP-3060 は臨床用量において眠気及び鎮静作用を発現する可能性は低いと推察された。

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。また、モルモット摘出右心房における拍動数、収縮力に対して、エメダスチンフマル酸塩は 1μg/mL（エメダスチンとして 565.72ng/mL）以上で拍動数を減少させ、100μg/mL で収縮力を低下させた [11]。

HP-3060 を用いた臨床試験（03 試験）において、ヒトに HP-3060 8mg を反復投与したときの投与 14 回目の 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は 65%であることから [14]、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。以上のことから、hERG 電流の抑制作用（IC_{50}）及び心拍数減少作用は、臨床用量における血漿中濃度（C_{max}）のそれぞれ 40 倍及び 300 倍以上で発現すると考えられた。

一方、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。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（4.2.3.2-2 参照）］と推察され、臨床試験（03 試験）の血漿中エメダスチン濃度（C_{max}）の 16 倍以上と考えられた。

HP-3060 は心血管系及び呼吸系に対し、臨床適用時の血漿中エメダスチン濃度を大きく上回る

濃度でも作用を発現しなかったことから、再分極に関連した不整脈の誘発リスクは極めて低いと推察された。また、呼吸機能に重篤な影響を及ぼす可能性も低いと考えられる。

自律神経系に対してエメダスチンフマル酸塩は、モルモット摘出回腸においては 10 及び 100μg/mL で塩化バリウム及びニコチン誘発収縮を抑制し、モルモット摘出輸精管においては 1～100μg/mL でエピネフリン誘発収縮反応の促進傾向を示した[11]。ウサギ摘出十二指腸、空腸及び回腸においては 100μg/mL で自動運動を抑制した[11]。また、ラット摘出子宮においても 100μg/mL で妊娠後期の子宮運動を抑制した[11]。ラットの横隔膜神経において、100μmol/L で終板電位の振幅を減少させた[10]。ラットの上頸神経節において活動電位の振幅を減少させ、IC_{50} は 58μmol/L であった[10]。

腎/泌尿器系に対して、ラットにエメダスチンフマル酸塩 30 及び 100mg/kg を経口投与すると尿量及び尿中電解質の増加傾向が認められた[11]。

胃腸管系に対して、ラットにエメダスチンフマル酸塩 30mg/kg を十二指腸内投与すると胃液分泌促進作用が、また 10～100mg/kg の十二指腸内投与で胆汁分泌促進作用が認められたが、100mg/kg では胃液分泌の抑制傾向が認められた[11]。また、マウスに 100mg/kg を経口投与すると腸管輸送の抑制作用が認められた[11]。しかしながら HP-3060 は薬物の吸収過程において消化管を介さないため、消化管への薬物曝露濃度は経口剤と比較して低くなると予測されることから、これらの副作用の発現頻度が経口剤より高くなることはないと考えられた。

また、血液凝固系に対して、エメダスチンフマル酸塩は 10 及び 100μg/mL で adenosine diphosphate 誘発血小板凝集（ウサギ）の弱い阻害作用を、100μg/mL でコラーゲン誘発血小板凝集の強い阻害作用を示した[11]。さらに 100mg/kg の経口投与で、ラットのカラゲニン誘発足浮腫を抑制した[11]。

これらの作用発現用量及び作用発現濃度は、臨床試験（03 試験）での血漿中エメダスチン濃度（C_{max}）より 46 倍以上高かったことから、HP-3060 は臨床用量で自律神経系、胃腸管系等に対して副作用を発現する可能性は低いと考えられる。

安全性薬理試験において各所見が認められたときの血漿中エメダスチン濃度又は *in vitro* 評価濃度と、ヒトに HP-3060 8mg を反復経皮投与したときの血漿中エメダスチン濃度を表 2.6.2.6-1 にまとめた。

表 2.6.2.6-1　安全性薬理試験の作用発現用量における血漿中エメダスチン濃度

動物種	作用	投与経路	作用発現用量（mg/kg）	血漿中エメダスチン濃度 C_{max}（ng/mL）	ヒト血漿中濃度に対する C_{max} 比又は濃度比
マウス	一般症状・行動の変化	経口	30	336.75 a)	76
	自発運動量の減少、酢酸ライジングの抑制、腸管輸送の抑制ほか	経口	100	1105.88 b)	250
ラット	尿量及び尿中電解質の増加傾向	経口	30	203.40 c)	46
	カラゲニン誘発足浮腫の抑制	経口	100	742.86 d)	170
イヌ	血圧、心拍数、心電図、呼吸数、1 回換気量及び分時換気量	経皮	> 15.93	72.75 e)	> 16
in vitro	hERG 電流抑制（IC_{50}）	0.24μmol/L（72.58ng/mL）			16 [47]
	摘出右心房の拍動数減少、摘出輸精管の収縮促進	565.72ng/mL f)			130 [360]
	活動電位の振幅の減少（IC_{50}）	58μmol/L（17539.78ng/mL）			4000 [11000]
	血小板凝集の阻害	5657.18ng/mL f)			1300
ヒト	HP-3060 8mg 反復投与 g)		4.42 <1.55> h)		N.A.

a：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）

b：雄性マウスにエメダスチンフマル酸塩 170mg/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}（1880ng/mL）を投与量で補正（4.2.3.7.7-3 参照）

c：雄性ラットにエメダスチンフマル酸塩 50mg/kg/day を経口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}（339ng/mL）を投与量で補正（4.2.3.7.7-7 参照）

d：雄性ラットにエメダスチンフマル酸塩 140mg/kg/day を経口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}（1040ng/mL）を投与量で補正（4.2.3.7.7-7 参照）

e：雄性イヌの背部皮膚に 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（4.2.3.2-2 参照）

f：エメダスチンの濃度として算出。エメダスチンの分子量（302.41）/ エメダスチンフマル酸塩の分子量（534.56）で補正

g：ヒトに HP-3060 8mg を反復経皮投与したときの投与後 14 日の血漿中エメダスチン濃度 C_{max}（2.7.6.3.5 参照）

h：<>内の数値はヒトの蛋白結合率（65%）で補正した非結合型濃度、[ ]内の数値は非結合型濃度に対する比率

N.A.：not applicable 該当せず

以上のことから、HP-3060 は安定した血漿中エメダスチン濃度を保つことにより、アレルギー性鼻炎に伴う鼻症状の持続的な改善効果が期待される。また、HP-3060 は中枢神経系、心血管系、呼吸系、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して重篤な副作用を生じる可能性は低いと考えられた。

2.6.2.7　図表

本文中に記載した。

2.6.2.8　参考文献

1)　鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 第 1 章 定義・分類. 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. 2-5.

2) 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ー通年性鼻炎と花粉症ー 2016年版(改訂第8版). 東京: ライフ・サイエンス; 2015. p. 16-8.

3) 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.

4) 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.

5) 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.

6) Spangler DL, Brunton S. Efficacy and central nervous system impairment of newer-generation prescription antihistamines in seasonal allergic rhinitis. South Med J 2006; 99: 593-9.

7) 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.

8) 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.

9) 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.

10) 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.

11) 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.

12) 遠藤朝彦. フマル酸エメダスチン（レミカット®カプセル, ダレン®カプセル）のアレルギー性鼻炎に対する長期投与の臨床的調査ー多施設参加によるオープン・スタディー. 耳鼻咽喉科展望 1997; 40: 231-45.

13) 斉藤忠之, 伊藤敬三, 塗本精一. KG-2413 のラット実験的アレルギー性鼻炎に対する作用. 基礎と臨床 1989; 23: 3145-7.

14) EMADINE® Review documents, Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s) (NDA 20-706).

アレサガテープ 4mg
アレサガテープ 8mg

2.6.3

薬理試験概要表

久光製薬株式会社

目　次

2.6.3　薬理試験概要表 3
2.6.3.1　薬理試験：一覧表 3
2.6.3.2　効力を裏付ける試験 4
2.6.3.3　副次的薬理試験 5
2.6.3.4　安全性薬理試験 6
2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験 7

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

一覧表

被験物質：エメダスチンフマル酸塩

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTD 記載箇所 資料番号
効力を裏付ける試験					
ラットヒスタミン誘発血管透過性亢進モデルを用いた HP-3060 の薬効評価	ラット / SD	経皮、経口	久光製薬	HP-3060/PML/[redacted]1119	4.2.1.1-1
安全性薬理試験					
エメダスチンフマル酸塩の hERG 電流に対する作用	チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞	*in vitro*	[redacted]	[redacted]124	4.2.1.3-1
HP-3060 の心血管系・呼吸系に対する作用	イヌ / ビーグル	経皮	[redacted]	[redacted]0518	4.2.1.3-2

久光製薬：久光製薬株式会社 筑波研究所

[redacted]

2.6.3.2　効力を裏付ける試験

ラットヒスタミン誘発血管透過性亢進モデルを用いた HP-3060 の薬効評価

被験物質：エメダスチンフマル酸塩

CTD 記載箇所：4.2.1.1-1

試験番号：HP-3060/PML/[redacted]1119

被験物質	投与量		投与方法	評価時間（hr）	例数	色素量（μg/site）
	経皮投与量（mg/body）	mg/kg/day（換算値）				
擬似	-	0	-	1	10	47.7 ± 2.6
HP-3060	0.5	1.57	経皮		10	48.0 ± 3.2
	1.5	4.68			10	43.8 ± 3.7
エメダスチンフマル酸塩	-	22	経口		10	14.3 ± 2.2**
擬似	-	0	-	12	10	56.2 ± 4.8
HP-3060	0.5	1.56	経皮		10	35.6 ± 3.8**
	1.5	4.67			10	24.4 ± 2.5**
エメダスチンフマル酸塩	-	22	経口		10	50.3 ± 3.7
擬似	-	0	-	24	10	54.2 ± 3.7
HP-3060	0.5	1.56	経皮		10	40.9 ± 3.7*
	1.5	4.67			10	28.0 ± 3.2**
エメダスチンフマル酸塩	-	44	経口		10	44.5 ± 4.0

・8 週齢の SD 系雄性ラットを用いた。
・麻酔下で色素（エバンスブルー）を静脈内投与したラットの背部にヒスタミンを皮内投与し、ヒスタミン投与部位皮膚に浸出する色素量を測定した。
・HP-3060 はラットの背部皮膚（ヒスタミン投与部位と正中を挟み逆側）に 1、12 又は 24 時間経皮投与した。
・エメダスチンフマル酸塩 22mg/kg はヒスタミン投与 1 又は 12 時間前に 1 回、もしくは 12 及び 24 時間前に 2 回（44mg/kg/day）投与した。
・擬似投与群には擬似保定及び媒体を経口投与した。HP-3060 群には媒体を経口投与、エメダスチンフマル酸塩群には擬似保定した。
・数値は平均値 ± 標準誤差を示す。
・*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$；vs 擬似（Dunnett type 多重比較検定）

2.6.3.3 副次的薬理試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.3.4 安全性薬理試験

被験物質：エメダスチンフマル酸塩

試験項目	試験系	投与方法	適用濃度又は投与量	性別及び動物数 / 群	特記すべき所見	GLP適用	試験番号	CTD記載箇所
エメダスチンフマル酸塩のhERG電流に対する作用	CHO細胞	*in vitro*	0.03、0.1、0.3、1（μmol/L）	-	濃度依存的にhERG電流を抑制（IC_{50}：0.24μmol/L）	適	[redacted]124	4.2.1.3-1
HP-3060の心血管系・呼吸系に対する作用	イヌ / ビーグル	経皮	0、16、48、144（mg/body）	雄：4	血圧、心拍数、心電図及び呼吸機能（呼吸数、1回換気量及び分時換気量）に影響なし	適	[redacted]0518	4.2.1.3-2

2.6.3.5　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。