

## 審査報告書

平成 26 年 11 月 13 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名]	パッチテストパネル (S)
[一 般 名]	硫酸ニッケル、ラノリンアルコール、フラジオマイシン硫酸塩、重クロム酸カリウム、アミノ安息香酸エチル、ジブカイン塩酸塩、テトラカイン塩酸塩、 $\alpha$ -アミルシンナムアルデヒド、イソオイゲノール、ケイ皮アルデヒド、オイゲノール、ケイ皮アルコール、ヒドロキシシトロネラール、グラニオール、オークモス、ロジン（精製松脂）、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸ベンジル、ペルーバルサム、金チオ硫酸ナトリウム、塩化コバルト、 <i>p-tert</i> -ブチルフェノールホルムアルデヒド樹脂、エポキシ樹脂、ジフェニルグアニジン、ジエチルジチオカルバミン酸亜鉛、ジブチルジチオカルバミン酸亜鉛、 <i>N</i> -イソプロピル- <i>N'</i> -フェニルパラフェニレンジアミン、 <i>N</i> -シクロヘキシル- <i>N'</i> -フェニルパラフェニレンジアミン、 <i>N,N'</i> -ジフェニルパラフェニレンジアミン、5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン、2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン、メルカプトベンゾチアゾール、パラフェニレンジアミン、 <i>N</i> -ヒドロキシメチルスクシンイミド、モルホリニルメルカプトベンゾチアゾール、 <i>N</i> -シクロヘキシルベンゾチアジルスルフェンアミド、ジベンゾチアジルスルフィド、チメロサル、テトラメチルチウラムモノスルフィド、テトラメチルチウラムジスルフィド、ジスルフィラム、ジペンタメチレンチウラムジスルフィド
[申 請 者 名]	佐藤製薬株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 26 年 3 月 20 日
[剤 形 ・ 含 量]	アレルギー含有基剤（試験片）1 枚（0.81 cm <sup>2</sup> ）中、表 3 に示す成分・分量を含有する貼付剤
[申 請 区 分]	パッチテスト用医薬品（1）
[特 記 事 項]	なし
[審 査 担 当 部]	新薬審査第二部

## 審査結果

平成 26 年 11 月 13 日

[販 売 名] パッチテストパネル (S)  
[一 般 名] 硫酸ニッケル、ラノリンアルコール、フラジオマイシン硫酸塩、重クロム酸カリウム、アミノ安息香酸エチル、ジブカイン塩酸塩、テトラカイン塩酸塩、 $\alpha$ -アミルシンナムアルデヒド、イソオイゲノール、ケイ皮アルデヒド、オイゲノール、ケイ皮アルコール、ヒドロキシシトロネラール、ゲラニオール、オークモス、ロジン（精製松脂）、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸ベンジル、ペルーバルサム、金チオ硫酸ナトリウム、塩化コバルト、*p-tert*-ブチルフェノールホルムアルデヒド樹脂、エポキシ樹脂、ジフェニルグアニジン、ジエチルジチオカルバミン酸亜鉛、ジブチルジチオカルバミン酸亜鉛、*N*-イソプロピル-*N'*-フェニルパラフェニレンジアミン、*N*-シクロヘキシル-*N'*-フェニルパラフェニレンジアミン、*N,N'*-ジフェニルパラフェニレンジアミン、5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン、2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン、メルカプトベンゾチアゾール、パラフェニレンジアミン、*N*-ヒドロキシメチルスクシンイミド、モルホリニルメルカプトベンゾチアゾール、*N*-シクロヘキシルベンゾチアジルスルフェンアミド、ジベンゾチアジルジスルフィド、チメロサール、テトラメチルチウラムモノスルフィド、テトラメチルチウラムジスルフィド、ジスルフィラム、ジペンタメチレンチウラムジスルフィド

[申 請 者 名] 佐藤製薬株式会社

[申 請 年 月 日] 平成 26 年 3 月 20 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、パッチテストパネル (S)（以下、「本剤」）のアレルギー性皮膚疾患のアレルゲンの確認に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本剤については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] アレルギー性皮膚疾患のアレルゲンの確認

[用法・用量] 本剤を皮膚面に貼付する。貼付 2 日後に本剤を剥がし、剥がしてから 30 分から 1 時間後及び 1 日又は 2 日後に反応を以下の基準により判定する。なお、必要に応じて剥がしてから 3～5 日後にも同様に判定する。

－：反応なし

＋？：紅斑のみ

＋：紅斑＋浸潤、丘疹

++ : 紅斑+浸潤+丘疹+小水疱  
+++ : 大水疱  
IR : 刺激反應

## 審査報告 (1)

平成 26 年 9 月 12 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	パッチテストパネル
[一 般 名]	硫酸ニッケル、ラノリンアルコール、フラジオマイシン硫酸塩、重クロム酸カリウム、アミノ安息香酸エチル、ジブカイン塩酸塩、テトラカイン塩酸塩、 $\alpha$ -アミルシンナムアルデヒド、イソオイゲノール、ケイ皮アルデヒド、オイゲノール、ケイ皮アルコール、ヒドロキシシトロネラール、ゲラニオール、オークモス、ロジン（精製松脂）、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸ベンジル、ペルーバルサム、金チオ硫酸ナトリウム、塩化コバルト、 <i>p-tert</i> -ブチルフェノールホルムアルデヒド樹脂、エポキシ樹脂、ジフェニルグアニジン、ジエチルジチオカルバミン酸亜鉛、ジブチルジチオカルバミン酸亜鉛、 <i>N</i> -イソプロピル- <i>N'</i> -フェニルパラフェニレンジアミン、 <i>N</i> -シクロヘキシル- <i>N'</i> -フェニルパラフェニレンジアミン、 <i>N,N'</i> -ジフェニルパラフェニレンジアミン、5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン、2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン、メルカプトベンゾチアゾール、パラフェニレンジアミン、 <i>N</i> -ヒドロキシメチルスクシンイミド、モルホリニルメルカプトベンゾチアゾール、 <i>N</i> -シクロヘキシルベンゾチアジルスルフェンアミド、ジベンゾチアジルジスルフィド、チメロサール、テトラメチルチウラムモノスルフィド、テトラメチルチウラムジスルフィド、ジスルフィラム、ジペンタメチレンチウラムジスルフィド
[申 請 者 名]	佐藤製薬株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 3 月 20 日
[剤形・含量]	アレルゲン含有基剤（試験片）1 枚（0.81 cm <sup>2</sup> ）中、表 3 に示す成分・分量を含有する貼付剤
[申請時効能・効果]	アレルギー性皮膚疾患のアレルゲンの確認
[申請時用法・用量]	パッチテストパネルを皮膚面に貼付する。貼付 2 日後にパッチテストパネルを剥がし、剥がしてから 30 分から 1 時間後及び 1 日又は 2 日後に反応を以下の基準により判定する。なお、必要に応じて剥がしてから 3～5 日後にも同様に判定する。  －：反応なし ＋？：紅斑のみ ＋：紅斑＋浸潤、丘疹 ＋＋：紅斑＋浸潤＋丘疹＋小水疱 ＋＋＋：大水疱 IR：刺激反応

## II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

パッチテストパネル（以下、「本剤」）は、スウェーデン ファルマシア社（現 米国ファイザー社）で開発された各種アレルゲンを 3 枚のパネルに配置したアレルギー性接触皮膚炎（Allergic Contact Dermatitis、以下、「ACD」）の診断用パッチテストユニットであるトゥルーテスト（T.R.U.E. Test : Thin-layer Rapid Use Epicutaneous Test、以下、「TT」）を基に開発されたパッチテスト用製剤である。TT は、米国では 35 種類、欧州では 34 種類のアレルゲンから構成されており、本剤においては、欧米での TT に含まれるアレルゲンのうち、日本人において陽性頻度が高いとされる標準アレルゲン（25 種類；「接触皮膚炎診療ガイドライン」、日本皮膚科学会接触皮膚炎診療ガイドライン委員会（2009 年））と合致する 21 種類を 2 枚のパネルに配置した。なお、本剤は標準アレルゲンの一つであるメルカプトミックスについて、メルカプトミックスの構成成分の一つであるメルカプトベンゾチアゾール単独及びその他の成分を含む試験片をそれぞれ有するため、試験片の数は 22 種類（成分数としては 45 種類）である（陰性対照を除く）。

欧米において実施された TT の臨床試験では、国際接触皮膚炎研究班（International Contact Dermatitis Research Group、以下、「ICDRG」）標準アレルゲンについて従来診断法の中で最も一般的な Finn Chamber（以下、「FC」）法を用いた検査と同程度の診断能及び安全性が認められた。

本邦では、本剤の類薬として、本剤にも含有されるアレルゲンである硫酸ニッケル、重クロム酸カリウム、塩化コバルト、メルカプトベンゾチアゾール、ホルムアルデヒド及びチメロサールの 6 種類のアレルゲンをそれぞれ個別の製剤としたパッチテストテープや 40 種類のアレルゲンのパッチテスト試薬が承認されている。しかしながら、本邦における標準アレルゲンと濃度及び基剤が合致している既承認のアレルゲンは 4 種類（ウルシオール、重クロム酸カリウム、チメロサル及び塩化第二水銀）のみである。このような状況等を踏まえ、佐藤製薬株式会社は、今般、国内外の臨床試験成績に基づき本剤の製造販売承認申請を行った。

なお、本剤と同一の製剤は海外では承認されていないものの、TT は 2013 年 12 月現在、米国、欧州等 31 カ国で承認されている。

### 2. 品質に関する資料

#### <提出された資料の概略>

#### (1) 原薬

##### 1) 原薬の管理

各原薬の規格及び試験方法は表 1 のとおりである。

表1 本剤に使用される原薬

試験片の名称	原薬の成分	規格及び試験方法
硫酸ニッケル	硫酸ニッケル <sup>a</sup>	含量、性状（目視、溶解）、確認試験（沈殿）、定量法（滴定）、微生物限度
ラノリンアルコール	ラノリンアルコール <sup>a</sup>	含量、性状（目視、可塑、溶解）、確認試験（呈色）、融点、酸価（滴定）、けん化価（滴定）、水酸基価（滴定）、過酸化物質（滴定）、純度試験〔溶状、アルカリ（呈色）〕、乾燥減量、灰分、定量法（ガスクロマトグラフィー（以下、「GC」））、微生物限度
フラジオマイシン硫酸塩	フラジオマイシン硫酸塩 <sup>a</sup>	含量、性状（目視、溶解、吸湿）、確認試験（液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））、沈殿、旋光度、pH、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、乾燥減量、強熱残分、硫酸塩（滴定）、定量法（抗生物質の微生物学的力価試験法）、微生物限度
重クロム酸カリウム	重クロム酸カリウム <sup>a</sup>	含量、性状（目視、溶解）、確認試験（沈殿、呈色）、定量法（滴定）、微生物限度
カインミックス	アミノ安息香酸エチル <sup>a</sup>	含量、性状（目視、溶解）、確認試験（赤外吸収スペクトル（以下、「IR」））、融点、純度試験〔溶状、酸又はアルカリ（呈色）〕、乾燥減量、強熱残分、定量法（滴定）、微生物限度
	ジブカイン塩酸塩 <sup>a</sup>	含量、性状（目視、溶解、吸湿）、確認試験（IR、沈殿）、pH、純度試験〔溶状、重金属（比色）、類縁物質（薄層クロマトグラフィー（以下、「TLC」））〕、乾燥減量、強熱残分、定量法（滴定）、微生物限度
	テトラカイン塩酸塩 <sup>a</sup>	含量、性状（目視、溶解、吸湿）、確認試験（IR、沈殿）、pH、純度試験〔溶状、重金属（比色）、類縁物質（HPLC）〕、乾燥減量、強熱残分、定量法（滴定）、微生物限度
パネル1 香料ミックス	α-アミルシンナムアルデヒド <sup>a</sup>	含量、性状（目視、官能、溶解）、確認試験（IR）、定量法（GC）、微生物限度
	イソオイゲノール <sup>a</sup>	含量、性状（目視、官能、溶解）、確認試験（IR）、定量法（GC）、微生物限度
	ケイ皮アルデヒド <sup>a</sup>	含量、性状（目視、官能、溶解）、確認試験（IR）、定量法（GC）、微生物限度
	オイゲノール <sup>a</sup>	性状（目視、官能、溶解）、確認試験（IR）、比重、屈折率、純度試験（ <span style="background-color: black; color: black;">          </span> ）及び <span style="background-color: black; color: black;">          </span> （紫外可視吸収スペクトル（以下、「UV」））、類縁物質（GC）、 <span style="background-color: black; color: black;">          </span> （目視）〕、強熱残分、微生物限度
	ケイ皮アルコール <sup>a</sup>	含量、性状（目視、官能、溶解）、確認試験（IR）、定量法（GC）、微生物限度
	ヒドロキシシトロネラル <sup>a</sup>	含量、性状（目視、官能、溶解）、確認試験（IR）、定量法（GC）、微生物限度
	ゲラニオール <sup>a</sup>	含量、性状（目視、官能、溶解）、確認試験（IR）、定量法（GC）、微生物限度
	オークモス <sup>a</sup>	含量、性状（目視、溶解）、確認試験（IR）、定量法（GC）、微生物限度
ロジン（精製松脂）	ロジン（精製松脂） <sup>a</sup>	性状（目視）、確認試験（TLC）、 <span style="background-color: black; color: black;">          </span> （滴定）、灰分、微生物限度
パラベンミックス	パラオキシ安息香酸メチル <sup>a</sup>	含量、性状（目視、溶解）、確認試験（融点、IR）、純度試験〔溶状、酸（呈色）、類縁物質（HPLC）〕、強熱残分、定量法（HPLC）
	パラオキシ安息香酸エチル <sup>a</sup>	含量、性状（目視、溶解）、確認試験（融点、IR）、純度試験〔溶状、酸（呈色）、類縁物質（HPLC）〕、強熱残分、定量法（HPLC）
	パラオキシ安息香酸プロピル <sup>a</sup>	含量、性状（目視、溶解）、確認試験（融点、IR）、純度試験〔溶状、酸（呈色）、類縁物質（HPLC）〕、強熱残分、定量法（HPLC）
	パラオキシ安息香酸ブチル <sup>a</sup>	含量、性状（目視、溶解）、確認試験（融点、IR）、純度試験〔溶状、酸（呈色）、類縁物質（HPLC）〕、強熱残分、定量法（HPLC）
	パラオキシ安息香酸ベンジル <sup>a</sup>	含量、性状（目視、溶解）、確認試験（IR）、定量法（滴定）
ペルーバルサム	ペルーバルサム <sup>a</sup>	含量、性状（目視、溶解）、確認試験（呈色、TLC）、比重、けん化価（滴定）、純度試験（ <span style="background-color: black; color: black;">          </span> （目視）、 <span style="background-color: black; color: black;">          </span> （目視）、 <span style="background-color: black; color: black;">          </span> （官能）〕、定量法（ <span style="background-color: black; color: black;">          </span> ）、微生物限度
金チオ硫酸ナトリウム	金チオ硫酸ナトリウム <sup>a</sup>	含量、性状（目視、溶解）、確認試験（ <span style="background-color: black; color: black;">          </span> （目視）、 <span style="background-color: black; color: black;">          </span> （沈殿）、 <span style="background-color: black; color: black;">          </span> （沈殿）〕、定量法（原子吸光度）
塩化コバルト	塩化コバルト <sup>a</sup>	含量、性状（目視、溶解）、確認試験（沈殿）、定量法（滴定）、微生物限度

	試験片の名称	原薬の成分	規格及び試験方法
パネル 2	<i>p</i> -tert-ブチルフェノールホルムアルデヒド樹脂	<i>p</i> -tert-ブチルフェノールホルムアルデヒド樹脂 <sup>a</sup>	含量、性状（目視、溶解）、確認試験（IR）、定量法（UV）、微生物限度
	エポキシ樹脂	エポキシ樹脂 <sup>a</sup>	含量、性状（目視、溶解）、確認試験（IR）、定量法（HPLC）、微生物限度 <sup>c</sup>
	カルバミックス	ジフェニルグアニジン <sup>a</sup>	含量、性状（目視、溶解）、確認試験（IR）、定量法（滴定）、微生物限度
		ジエチルジチオカルバミン酸亜鉛 <sup>a</sup>	含量、性状（目視、溶解）、確認試験（IR）、定量法（滴定）、微生物限度
		ジブチルジチオカルバミン酸亜鉛 <sup>a</sup>	含量、性状（目視、溶解）、確認試験（IR）、定量法（滴定）、微生物限度
	黒色ゴムミックス	<i>N</i> -イソプロピル- <i>N'</i> -フェニルパラフェニレンジアミン <sup>a</sup>	含量、性状（目視、溶解）、確認試験（IR）、定量法（滴定）、微生物限度
		<i>N</i> -シクロヘキシル- <i>N'</i> -フェニルパラフェニレンジアミン <sup>a</sup>	含量、性状（目視、溶解）、確認試験（IR）、定量法（滴定）、微生物限度
		<i>N,N'</i> -ジフェニルパラフェニレンジアミン <sup>a</sup>	含量、性状（目視、溶解）、確認試験（IR）、定量法（滴定）、微生物限度
	イソチアゾリノンミックス	5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン及び2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン <sup>a,b</sup>	含量、性状（目視、溶解、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> ）、確認試験（HPLC-UV）、定量法（HPLC）
	メルカプトベンゾチアゾール	メルカプトベンゾチアゾール <sup>a</sup>	含量、性状（目視、溶解）、確認試験（IR）、定量法（滴定）、微生物限度
	パラフェニレンジアミン	パラフェニレンジアミン <sup>a</sup>	含量、性状（目視、溶解）、確認試験（IR）、定量法（滴定）、微生物限度
	ホルムアルデヒド	<i>N</i> -ヒドロキシメチルスクシンイミド <sup>a</sup>	含量、性状（目視、分解）、確認試験（IR）、定量法（吸光度）
	メルカプトミックス	モルホリニルメルカプトベンゾチアゾール <sup>a</sup>	含量、性状（目視）、確認試験（IR）、定量法（HPLC）、微生物限度
		<i>N</i> -シクロヘキシルベンゾチアジルスルフェンアミド <sup>a</sup>	含量、性状（目視、溶解）、確認試験（IR）、定量法（HPLC）、微生物限度
		ジベンゾチアジルスルフィド <sup>a</sup>	含量、性状（目視、溶解）、確認試験（IR）、定量法（HPLC）、微生物限度
チメロサル	チメロサル <sup>a</sup>	含量、性状（目視、溶解）、確認試験（IR、沈殿）、溶状、pH、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> （UV）、乾燥減量、定量法（滴定）	
チウラムミックス	テトラメチルチウラムモノスルフィド <sup>a</sup>	含量、性状（目視、溶解）、確認試験（IR）、定量法（HPLC）、微生物限度	
	テトラメチルチウラムジスルフィド <sup>a</sup>	含量、性状（目視、溶解）、確認試験（IR）、定量法（HPLC）、微生物限度	
	ジスルフィラム <sup>a</sup>	含量、性状（目視、溶解）、確認試験（IR）、融点、純度試験〔類縁物質（TLC）、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> （呈色）、重金属（比色）〕、乾燥減量、強熱残分、定量法（滴定）、微生物限度	
	ジペンタメチレンチウラムジスルフィド <sup>a</sup>	含量、性状（目視、溶解）、確認試験（IR）、定量法（HPLC）、微生物限度	

a：「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針についての一部改正について」（平成18年4月27日付、薬食審査発第0427002号）に基づき、製造業許可を有しない製造所で製造された食品・工業用製品等を転用。

b：5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン及び2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンはイソチアゾリノンミックスとして管理されている。

c：審査の過程で設定された項目。

## 2) 原薬の安定性

これまでに本剤の製造に用いられた原薬の保管実績に基づき、表2のように各原薬の保存条件及びリテスト期間が設定されている。申請者は、このように保管された原薬を用いて製造されたTTの海外での長年の臨床使用で安全性及び有効性の問題は生じていないと説明している。

表2 各原薬の保存条件及びリテスト期間

	原薬の成分名	保存条件	リテスト期間
パ ネ ル 1	硫酸ニッケル	■ °C	■ カ月
	ラノリンアルコール	■ °C	■ カ月
	フラジオマイシン硫酸塩	■	■ カ月
	重クロム酸カリウム	■	■ カ月
	アミノ安息香酸エチル	■	■ カ月
	ジブカイン塩酸塩	■	■ カ月
	テトラカイン塩酸塩	■	■ カ月
	α-アミルシンナムアルデヒド	■ °C	■ カ月
	イソオイゲノール	■ °C	■ カ月
	ケイ皮アルデヒド	■ °C	■ カ月
	オイゲノール	■ °C	■ カ月
	ケイ皮アルコール	■ °C	■ カ月
	ヒドロキシシトロネラル	■ °C	■ カ月
	ゲラニオール	■ °C	■ カ月
	オークモス	■ °C	■ カ月
	ロジン (精製松脂)	■	■ カ月
	パラオキシ安息香酸メチル	■	■ カ月
	パラオキシ安息香酸エチル	■	■ カ月
	パラオキシ安息香酸プロピル	■	■ カ月
	パラオキシ安息香酸ブチル	■	■ カ月
	パラオキシ安息香酸ベンジル	■	■ カ月
	ペルーバルサム	■	■ カ月
	金チオ硫酸ナトリウム	■	■ カ月
	塩化コバルト	■ °C	■ カ月
	パ ネ ル 2	<i>p</i> -tert-ブチルフェノールホルムアルデヒド樹脂	■ °C
エポキン樹脂		■	■ カ月
ジフェニルグアニジン		■ °C	■ カ月
ジエチルジチオカルバミン酸亜鉛		■ °C	■ カ月
ジブチルジチオカルバミン酸亜鉛		■ °C	■ カ月
<i>N</i> -イソプロピル- <i>N'</i> -フェニルパラフェニレンジアミン		■ °C	■ カ月
<i>N</i> -シクロヘキシル- <i>N'</i> -フェニルパラフェニレンジアミン		■ °C	■ カ月
<i>N,N'</i> -ジフェニルパラフェニレンジアミン		■ °C	■ カ月
5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン及び2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン <sup>a</sup>		■ °C	■ カ月
メルカプトベンゾチアゾール		■ °C	■ カ月
パラフェニレンジアミン		■ °C	■ カ月
<i>N</i> -ヒドロキシメチルスクシンイミド (ホルムアルデヒド)		■	■ カ月
モルホリニルメルカプトベンゾチアゾール		■ °C	■ カ月
<i>N</i> -シクロヘキシルベンゾチアジルスルフェンアミド		■ °C	■ カ月
ジベンゾチアジルスルフィド		■ °C	■ カ月
チメロサール		■ °C	■ カ月
テトラメチルチウラムモノスルフィド		■	■ カ月
テトラメチルチウラムジスルフィド		■	■ カ月
ジスルフィラム	■	■ カ月	
ジペンタメチレンチウラムジスルフィド	■	■ カ月	

a : 5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン及び2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンはイソチアゾリノンミックスとして管理されている。



## (2) 製剤

### 1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、表3に示す22種類のアレルゲン（複数の成分を配合した混合アレルゲンを含む）と2箇所の陰性対照をそれぞれ含有する24種類の試験片が12枚ずつ配置された2枚の白色の粘着テープの片面に保護シートを施したパネル1及びパネル2から構成されるパッチテスト用医薬品である（図1）。製剤には、ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、 $\beta$ -シクロデキストリン、ブチルヒドロキシアニソール、ジブチルヒドロキシルエーテル、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、乾燥炭酸ナトリウム及び炭酸水素ナトリウムが添加剤として含まれる。支持体にはポリエステルが、粘着テープにはアクリル酸2-エチルヘキシル、酢酸ビニル、メタクリル酸2-ヒドロキシエチル及びメタクリル酸グリシジルの共重合体が使用され、ライナーにはポリエチレンフィルムが使用されている。

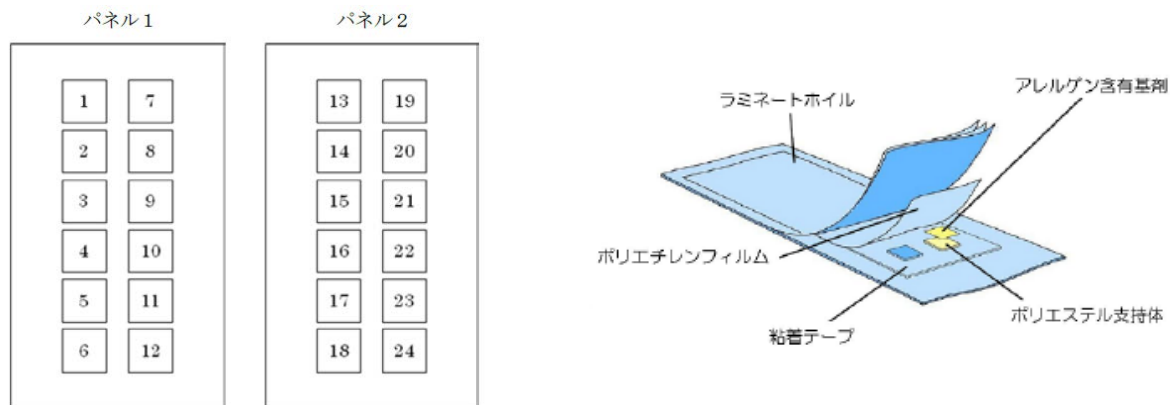


図1 申請製剤の構造

表3 製剤の各試験片に含まれる成分の種類及び分量（試験片1枚中）

試験片 No. <sup>a</sup>	試験片の名称	成分	分量 (mg)	
パネル1	1	硫酸ニッケル	硫酸ニッケル	0.16
	2	ラノリンアルコール	ラノリンアルコール	0.81
	3	フラジオマイシン硫酸塩	フラジオマイシン硫酸塩	0.49
	4	重クロム酸カリウム	重クロム酸カリウム	0.044
	5	カインミックス (3成分、計0.51 mg)	アミノ安息香酸エチル	
			ジブカイン塩酸塩	
			テトラカイン塩酸塩	
	6	香料ミックス (8成分、計0.40 mg)	$\alpha$ -アミルシンナムアルデヒド	
			イソオイゲノール	
			ケイ皮アルデヒド	
			オイゲノール	
			ケイ皮アルコール	
ヒドロキシシトロネラル				
ゲラニオール				
7	ロジン（精製松脂）	ロジン（精製松脂）	0.97	
8	パラベンミックス (5成分、計0.80 mg)	パラオキシ安息香酸メチル		
		パラオキシ安息香酸エチル		
		パラオキシ安息香酸プロピル		
		パラオキシ安息香酸ブチル		
		パラオキシ安息香酸ベンジル		
10	ペルーバルサム	ペルーバルサム	0.65	
11	金チオ硫酸ナトリウム	金チオ硫酸ナトリウム	0.061	
12	塩化コバルト	塩化コバルト	0.016	
パネル2	13	<i>p</i> -tert-ブチルフェノール ホルムアルデヒド樹脂	<i>p</i> -tert-ブチルフェノール ホルムアルデヒド樹脂	0.036
	14	エポキシ樹脂	エポキシ樹脂	0.041
	15	カルバミックス (3成分、計0.20 mg)	ジフェニルグアニジン	
			ジエチルジチオカルバミン酸亜鉛	
			ジブチルジチオカルバミン酸亜鉛	
	16	黒色ゴムミックス (3成分、計0.060 mg)	<i>N</i> -イソプロピル- <i>N'</i> -フェニル パラフェニレンジアミン	
			<i>N</i> -シクロヘキシル- <i>N'</i> -フェニル パラフェニレンジアミン	
			<i>N,N'</i> -ジフェニルパラフェニレンジアミン	
	17	イソチアゾリノンミックス (2成分、計0.0032 mg)	5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン 2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン	
	19	メルカプトベンゾチアゾール	メルカプトベンゾチアゾール	0.061
	20	パラフェニレンジアミン	パラフェニレンジアミン	0.065
	21	ホルムアルデヒド ( <i>N</i> -ヒドロキシメチルスクシンイミドとして)	ホルムアルデヒド ( <i>N</i> -ヒドロキシメチルスクシンイミドとして)	0.150 (0.645)
22	メルカプトミックス (3成分、計0.060 mg)	モルホリニルメルカプトベンゾチアゾール		
		<i>N</i> -シクロヘキシルベンゾチアジル スルフェンアミド		
		ジベンゾチアジルスルフィド		
23	チメロサル	チメロサル	0.0057	
24	チウラムミックス (4成分、計0.022 mg)	テトラメチルチウラムモノスルフィド		
		テトラメチルチウラムジスルフィド		
		ジスルフィラム		
		ジペンタメチレンチウラムジスルフィド		

a: 図1の番号に対応。No.9及び18は陰性対照のため、記載省略。

## 2) 製造方法

製剤は、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]の工程により製造される。

なお、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]工程が重要工程とされ、これらの工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

## 3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（目視）、試験片の性状（目視）、確認試験（原子吸光度法 [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]）、TLC [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]）、HPLC-UV [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]）、定量法（原子吸光度法 [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]）、GC [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]）、蛍光光度法 [REDACTED]）、HPLC [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]）、UV [REDACTED]、[REDACTED]）が設定されている。

## 4) 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は表4のとおりである。

表4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産3ロット	5℃	アルミ袋 <sup>a</sup> （パネル1） アルミ袋 <sup>a</sup> +乾燥紙 <sup>b</sup> （パネル2）	24ヵ月

a：材質はポリエステル、アルミニウム及びポリエチレン

b：材質はセルロース及びシリカゲル

製剤の有効期間は、ラミネートを施したアルミ袋（パネル2は乾燥紙入り）をヒートシールし、5℃で保存するとき24ヵ月と設定された。

### <審査の概略>

機構は、提出された資料及び照会事項に対する回答を検討した結果、以下の点を含めて原薬及び製剤の品質はパッチテスト用医薬品としての品質を担保できていると判断した。

#### (1) 新添加剤について

製剤には、一般外用剤における使用前例濃度を超える新添加剤であるポビドン、β-シクロデキストリン及びブチルヒドロキシアニソールが使用されている。

#### 1) 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、ポビドンは日本薬局方適合品、β-シクロデキストリンは医薬品添加物規格適合品、ブチルヒ

ドロキシアニソールは医薬部外品原料規格適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

## 2) 安全性について

機構は、上記の添加剤の今回の使用量及び使用方法における安全性について、提出された資料から特段の問題はないものと判断した。なお、β-シクロデキストリンについては、提出された参考文献（WHO Food Additives Series 32, Beta-Cyclodextrin）においてモルモット皮膚感作性試験で感作反応が疑われる組織像がみられており、また、当該文献において本剤の使用濃度（           mg/g）よりも低い濃度のβ-シクロデキストリンを用いて実施されたウサギ一次皮膚刺激性試験で皮膚刺激性があることが報告されている。以上を踏まえると、β-シクロデキストリンを           mg/g の濃度で長期間反復経皮投与したときに局所刺激性が問題となる可能性が否定できない。したがって、β-シクロデキストリンについては、基本的には単回使用が想定される本剤に限って使用を認めるべきであると考えられ、使用前例としない取扱いとすることが妥当と判断した。

## 3. 非臨床に関する資料

### (i) 薬理試験成績の概要

該当する試験成績は提出されていない。

### (ii) 薬物動態試験成績の概要

該当する試験成績は提出されていない。

### (iii) 毒性試験成績の概要

該当する試験成績は提出されていない。

## 4. 臨床に関する資料

### (i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

該当する試験成績は提出されていない。

### (ii) 臨床薬理試験成績の概要

該当する試験成績は提出されていない。

### (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

本申請にあたり、評価資料として、国内で実施された比較臨床試験 1 試験（硫酸ニッケル及び塩化コバルトに関する既承認アレルゲン（パッチテスト試験金属 硫酸ニッケル 5%、塩化コバルト 2%、鳥居薬品株式会社）を用い、Finn Chamber（以下、「FC」）法を対照とした比較臨床試験（添付資料ト-26 : J1 試験））、海外で実施された用量設定試験 5 試験（添付資料ト-1～ト-5 : G1、G7、G12、G26 及び           P379/1 試験）、トゥルーテスト（T.R.U.E. Test : Thin-layer Rapid Use Epicutaneous Test、以下、「TT」）と FC 法の比較臨床試験 6 試験（添付資料ト-6～ト-11 : G2、G4、G8、G10、G13 及び           7P3.2 301 試験）、TT の一般臨床試験 5 試験（添付資料ト-12～ト-16 : G11、G20、G21、G18 及び           29P1/2/3 401 試験）及

び個々のアレルゲンに関する試験 9 試験（添付資料ト-17～25：G15、G14、G22、■ 2P1/2 401、G17、G25、CTN T ■ DG01、G34 及び SPD ■ P140 1 試験）の計 26 試験が提出された（表 5）。

表 5 評価資料として提出された臨床試験一覧表

試験番号	試験の種類	対象	症例数	使用薬剤	用法・用量及び貼付時間	試験期間	資料番号
G1	非盲検比較	ACD 患者	陽性対照被験者：114 例 陰性対照被験者：69 例	パネル 1 の各アレルゲン (12 種類)：TT 群、FC 群	系列希釈して上背部に 48 時間貼付	19■■■～ 19■■■	ト-1
G7			陽性対照被験者：82 例 陰性対照被験者：63 例	パネル 2 の各アレルゲン (11 種類)：TT 群、FC 群		19■■■～ 19■■■	ト-2
G12		ACD (HCHO) 患者	陽性対照被験者：21 例 陰性対照被験者：119 例	HCHO：TT 群、FC 群		19■■■～ 19■■■	ト-3
G26		ACD の疑いのある患者	225 例	HCHO：TT 群、FC 群		19■■■～ 19■■■	ト-4
■ P379/1	単盲検比較	ACD 患者	陽性対照被験者：65 例	パネル 3 の各アレルゲン (3 種類)：TT 群、FC 群		20■■■～ 20■■■	ト-5
G2	非盲検比較	ACD の疑いのある患者	245 例	パネル 1 (12 種類)： TT 群、FC 群	上背部に 48 時間貼付	19■■■～ 19■■■	ト-6
		健康成人	25 例				19■■■～ 19■■■
G4		ACD の疑いのある患者	698 例	パネル 2 (11 種類)： TT 群、FC 群		19■■■～ 19■■■	ト-8
G8			健康成人			367 例	19■■■～ 19■■■
G10		ACD の疑いのある患者	805 例	パネル 1、2 (23 種類)： TT 群、FC 群		19■■■～ 19■■■	ト-10
G13			551 例			19■■■～ 19■■■	ト-11
■ 7P3.2 301		ACD の疑いのある患者	110 例	パネル 3 (7 種類)： TT 群、FC 群		20■■■～ 20■■■	ト-12
		ACD 患者	125 例			20■■■～ 20■■■	ト-13
G11	非盲検単群	ACD の疑いのある患者	128 例	TT パネル 1 (12 種類)	上背部に 48 時間貼付	19■■■～ 19■■■	ト-14
G20			122 例	TT パネル 2 (11 種類)		19■■■～ 19■■■	ト-15
G21			120 例	TT パネル 1、2 (23 種類)		19■■■～ 19■■■	ト-16
G18		健康成人	201 例	TT パネル 1、2 (23 種類)		19■■■～ 19■■■	ト-17
■ 29P1/2 /3 401		ACD の疑いのある患者	101 例	TT パネル 1、2、3 (28 種類)		20■■■～ 20■■■	ト-18
G15	非盲検比較	ACD (黒色ゴムミックス) 患者	5 例	TT 黒色ゴムミックス： HPC 基剤群、PVP 基剤群	上背部に 48 時間貼付	19■■■～ 19■■■	ト-19
G14	単盲検比較	ACD (チウラムミックス) 患者	10 例	TT チウラムミックス： HPC 基剤群、PVP 基剤群		19■■■～ 19■■■	ト-20
G22	二重盲検比較	ACD (ペルーバルサム) 患者	13 例	TT ペルーバルサム、 MBT：HPMC 基剤群、HPC 基剤群、PVP 基剤群		19■■■～ 19■■■	ト-21
		ACD (MBT) 患者	10 例		19■■■～ 19■■■	ト-22	

試験番号	試験の種類	対象	症例数	使用薬剤	用法・用量及び貼付時間	試験期間	資料番号
■ 2P1/2 401	非盲検比較	ACD（香料ミックス、チメロサル）患者	陽性対照被験者：50例	TT 香料ミックス、TT チメロサル：HPC 基剤群、PVP 基剤群 FC 香料ミックス、FC チメロサル	48時間貼付 上背部に	20/20	ト-20
G17		G13 試験で PPD に関し、TT 群と FC 群で陽性反応が不一致であった患者	23例	PPD：TT 塩基群、TT 二塩酸塩群、FC 塩基群、FC 二塩酸塩群	48時間貼付 上背部に	19/19	ト-21
G25		ACD (PPD) 患者 ACD の疑いのある患者	10例 201例	TT PPD：塩基群、二塩酸塩群、基剤群	48時間貼付 上背部に	19/19	ト-22
CTN T ■ DG01	二重盲検比較	ACD（ロジン（精製松脂））患者 ACD の疑いのある患者	16例 112例	TT ロジン（精製松脂）：旧製剤群、新製剤（BHA/BHT 添加）群	48時間貼付 上背部に	19/19	ト-23
G34	二重盲検比較	ACD（ホルムアルデヒド）患者	15例	TT HCHO：旧製剤群、新製剤群		19/19	ト-24
SPD ■ P140 1	非盲検比較	ACD（フラジオマイシン硫酸塩、重クロム酸カリウム）患者	陽性対照被験者：40例	TT フラジオマイシン硫酸塩、TT 重クロム酸カリウム：MC 基剤群、HPC 基剤群、PVP 基剤群		20/20	ト-25
J1	単盲検比較	ACD 又は ACD の疑いのある患者	51例	硫酸ニッケル及び塩化コバルト：TT 群、FC 群	48時間貼付 上背部に	20/20	ト-26

ACD：アレルギー性接触皮膚炎、TT 群：T.R.U.E. Test 群、FC 群：標準アレルゲン群、HCHO：ホルムアルデヒド、MBT：メルカプトベンゾチアゾール、HPC：ヒドロキシプロピルセルロース、HPMC：ヒドロキシプロピルメチルセルロース、BHA：ブチルヒドロキシアニソール、BHT：ジブチルヒドロキシトルエン、PPD：パラフェニレンジアミン、PVP：ポリビドン（ポリビニルピロリドン）、MC：メチルセルロース

パネル1：硫酸ニッケル、ラノリンアルコール、フラジオマイシン硫酸塩、重クロム酸カリウム、カインミックス、香料ミックス、ロジン（精製松脂）、パラベンミックス、キノリンミックス、ペルーバルサム、エチレンジアミン二塩酸塩、塩化コバルトの試験片を含む（米国版ではキノリンミックスの代わりに陰性対照が配置されている）

パネル2：p-tert-ブチルフェノールホルムアルデヒド樹脂、エポキシ樹脂、カルバミックス、黒色ゴムミックス、イソチアゾリノンミックス、クオタニウム-15、メルカプトベンゾチアゾール、パラフェニレンジアミン、ホルムアルデヒド（N-ヒドロキシメチルスクシンイミド）、メルカプトミックス、チメロサル、チウラムミックスの試験片を含む

パネル3：ジアゾリジニル尿素、イミダゾリジニル尿素、ブデソニド、チキソコルトールピバル酸エステル、ヒドロコルチゾン酪酸エステル、金チオ硫酸ナトリウム、分散染料ブルー106、プロノポール、バシトラシン、パルテノリド、メチルジプロモグルタロニトリルの試験片を含む（メチルジプロモグルタロニトリルは米国版のみに配置されている）

## (1) 有効性の結果

以下に、主な用量設定試験及び比較臨床試験の結果について、本剤に含まれる 22 種のアレルゲン別に示す。比較臨床試験はアレルギー性接触皮膚炎（Allergic Contact Dermatitis、以下、「ACD」）の疑いのある患者を対象に、FC 法による国際接触皮膚炎研究班（International Contact Dermatitis Research Group、以下、「ICDRG」）標準アレルゲンを対照として、TT の ACD 診断薬としての診断能及び安全性の検討を目的として非盲検下で実施された。用法・用量について、TT では、複数用量が検討された用量設定試験等の結果から TT が対照と同程度の陽性反応を示すと考えられるアレルゲン量（等価用量）、刺激性の閾値、アレルギー検出例数、製剤的要因等を総合的に考慮した濃度が設定され、FC 法では、ICDRG 標準アレルゲンと同濃度が設定され、各被験者の背部皮膚に 48 時間貼付された。試験アレルゲンに対する反応は、貼付 72±3 時間後に、以下の ICDRG 基準に基づき 3 つのカテゴリー（陰性：-、陽性：+～+++、

その他：+?又は?、IR) に分類された。また、FC 法と TT の判定分類が一致した割合を判定分類一致率、FC 法で陽性と判定された被験者のうち、TT でも陽性と判定された被験者の割合を FC 陽性一致率、FC 法で陰性と判定された被験者のうち、TT においても陰性と判定された被験者の割合を FC 陰性一致率、FC 法又は TT のいずれかにより陽性と判定された被験者のうち、FC 法と TT のいずれにおいても陽性と判定された被験者の割合を陽性反応一致率、FC 法及び TT のいずれかにより陰性と判定された被験者のうち、FC 法と TT のいずれにおいても陰性と判定された患者の割合を陰性反応一致率とした。

なお、国内で実施された J1 試験は、既承認のパッチテストテープの承認申請時に実施され提出された試験であり評価済みのため、本項において改めて試験成績は記載していない。

ICDRG パッチテスト判定基準

コード	反応の内容
-	反応なし
+?又は?	点在性紅斑 (疑わしい反応)
+	紅斑及び浸潤、点在性丘疹 (弱陽性反応)
++	紅斑、浸潤、丘疹及び小水疱 (中等度陽性反応)
+++	紅斑、浸潤及び小水疱の融合 (強陽性反応)
IR	刺激反応

## 1) 硫酸ニッケル

等価用量より高濃度の硫酸ニッケル 0.20 mg/cm<sup>2</sup> を用いて、ACD の疑いのある患者を対象とした FC 法との比較臨床試験 (G2、G4 及び G13 試験) が実施された。各試験結果を併合した結果は表 6 のとおりであり、解析対象とされた 1494 例において、判定分類一致率は 94.3% (1409/1494 例)、FC 陽性一致率は 95.2% (378/397 例)、FC 陰性一致率は 94.9% (1014/1069 例)、陽性反応一致率は 87.3% (378/433 例)、陰性反応一致率は 93.1% (1014/1089 例) であった。

表 6 硫酸ニッケルの判定結果 (G2、G4 及び G13 試験)

		TT 群			
		陽性	その他	陰性	合計
FC 群	陽性	378	4	15	397
	その他	6	17	5	28
	陰性	30	25	1014	1069
	合計	414	46	1034	1494

(値は症例数、以下同様)

## 2) ラノリンアルコール

等価用量より低濃度のラノリンアルコール 1.0 mg/cm<sup>2</sup> を用いて、ACD の疑いのある患者を対象とした FC 法との比較臨床試験 (G8、G10 及び G13 試験) が実施された。結果は表 7 のとおりであり、解析対象とされた 1723 例において、判定分類一致率は 98.5% (1697/1723 例)、FC 陽性一致率は 61.1% (22/36 例)、FC 陰性一致率は 99.6% (1671/1677 例)、陽性反応一致率は 55.0% (22/40 例)、陰性反応一致率は 98.6% (1671/1695 例) であった。

表7 ラノリンアルコールの判定結果 (G8、G10 及び G13 試験)

FC 群 \ TT 群	陽性	その他	陰性	合計
陽性	22	1	13	36
その他	1	4	5	10
陰性	3	3	1671	1677
合計	26	8	1689	1723

### 3) フラジオマイシン硫酸塩

等価用量とほぼ同濃度のフラジオマイシン硫酸塩 0.20 mg/cm<sup>2</sup> を用いて、ACD の疑いのある患者を対象とした FC 法との比較臨床試験 (G2、G4 及び G13 試験) が実施された。結果は表 8 のとおりであり、解析対象とされた 1494 例において、判定分類一致率は 97.0% (1449/1494 例)、FC 陽性一致率は 57.4% (31/54 例)、FC 陰性一致率は 99.1% (1414/1427 例)、陽性反応一致率は 48.4% (31/64 例)、陰性反応一致率は 97.2% (1414/1455 例) であった。

表8 フラジオマイシン硫酸塩の判定結果 (G2、G4 及び G13 試験)

FC 群 \ TT 群	陽性	その他	陰性	合計
陽性	31	3	20	54
その他	1	4	8	13
陰性	9	4	1414	1427
合計	41	11	1442	1494

その後、海外で製造販売後に実施された臨床試験 2 試験において、従来法に比べ陽性率が低い傾向が示されたため、基剤を変更し濃度を高くした新製剤 (0.60 mg/cm<sup>2</sup>・PVP 基剤) が開発され、新製剤と旧製剤 (0.23 mg/cm<sup>2</sup>・MC 基剤) の診断性能が少なくとも同等であること及び極度陽性反応や刺激反応が増加しないことを示すために、試験アレルゲンに対し ACD 既往歴のある患者 (以下、「陽性対照被験者」) 20 例を対象に新製剤と旧製剤との比較試験 (SPD ■ P1401 試験) が実施された。その結果、両製剤の判定分類が一致した割合は 80.0% (16/20 例) であり、新製剤は旧製剤と同程度の診断性能を有していることが確認され、刺激反応や極度陽性反応は認められなかったことから、フラジオマイシン硫酸塩濃度は 0.60 mg/cm<sup>2</sup> へ変更された。

### 4) 重クロム酸カリウム

等価用量より低濃度の重クロム酸カリウム 0.025 mg/cm<sup>2</sup> を用いて、ACD の疑いのある患者を対象とした FC 法との比較臨床試験 (G2、G4 及び G13 試験) が実施された。結果は表 9 のとおりであり、解析対象とされた 1494 例において、判定分類一致率は 96.5% (1441/1494 例)、FC 陽性一致率は 85.9% (79/92 例)、FC 陰性一致率は 98.4% (1353/1375 例)、陽性反応一致率は 73.8% (79/107 例)、陰性反応一致率は 96.6% (1353/1401 例) であった。



表9 重クロム酸カリウムの判定結果 (G2、G4 及び G13 試験)

FC 群 \ TT 群		陽性	その他	陰性	合計
陽性		79	1	12	92
その他		4	9	14	27
陰性		11	11	1353	1375
合計		94	21	1379	1494

海外において、製造販売後、製造上の操作性向上のため HPC 基剤から PVP 基剤への変更が検討され、また、製造販売後に実施された臨床試験 2 試験において、従来法に比べ陽性率が低い傾向が示されたため、刺激反応を起こさない範囲で濃度を高くすることが検討された。陽性対照被験者 20 例を対象に、旧製剤 (0.023 mg/cm<sup>2</sup>・HPC 基剤) と新製剤 (0.046 mg/cm<sup>2</sup>・PVP 基剤) との比較試験 (SPD ■ P1401 試験) が実施された結果、判定分類一致率は 95.0% (19/20 例) であった。新旧製剤の陽性率は同程度であり、刺激反応の増加が認められなかったため、重クロム酸カリウム濃度は 0.046 mg/cm<sup>2</sup> へ、基剤は PVP へ変更された。なお、規格試験結果に基づき、最終製剤の表示量は 0.054 mg/cm<sup>2</sup> とされた。

### 5) カインミックス

等価用量より高濃度のカインミックス 0.70 mg/cm<sup>2</sup> を用いて、ACD の疑いのある患者を対象とした FC 法との比較臨床試験 (G2、G4 及び G13 試験) が実施された。結果は表 10 のとおりであり、解析対象とされた 1494 例において、判定分類一致率は 98.1% (1465/1494 例)、FC 陽性一致率は 84.1% (53/63 例)、FC 陰性一致率は 99.2% (1410/1422 例)、陽性反応一致率は 74.6% (53/71 例)、陰性反応一致率は 98.1% (1410/1437 例) であった。

表 10 カインミックスの判定結果 (G2、G4 及び G13 試験)

FC 群 \ TT 群		陽性	その他	陰性	合計
陽性		53	1	9	63
その他		1	2	6	9
陰性		7	5	1410	1422
合計		61	8	1425	1494

### 6) 香料ミックス

等価用量より低濃度の香料ミックス 0.60 mg/cm<sup>2</sup> を用いて、ACD の疑いのある患者を対象とした FC 法との比較臨床試験 (G2、G4 及び G13 試験) が実施された。結果は表 11 のとおりであり、解析対象とされた 1494 例において、判定分類一致率は 93.5% (1397/1494 例)、FC 陽性一致率は 54.6% (71/130 例)、FC 陰性一致率は 99.2% (1321/1332 例)、陽性反応一致率は 50.4% (71/141 例)、陰性反応一致率は 94.0% (1321/1405 例) であった。

表 11 香料ミックスの判定結果 (G2、G4 及び G13 試験)

FC 群 \ TT 群		陽性	その他	陰性	合計
陽性		71	9	50	130
その他		4	5	23	32
陰性		7	4	1321	1332
合計		82	18	1394	1494

## 7) ロジン（精製松脂）

等価用量より低濃度のロジン（精製松脂）1.5 mg/cm<sup>2</sup>を用いて、ACDの疑いのある患者を対象としたFC法との比較臨床試験（G2、G4及びG13試験）が実施された。結果は表12のとおりであり、解析対象とされた1494例において、判定分類一致率は98.6%（1473/1494例）、FC陽性一致率は86.2%（50/58例）、FC陰性一致率は99.2%（1420/1432例）、陽性反応一致率は79.4%（50/63例）、陰性反応一致率は98.8%（1420/1437例）であった。

表12 ロジン（精製松脂）の判定結果（G2、G4及びG13試験）

FC群 \ TT群		陽性	その他	陰性	合計
陽性		50	4	4	58
その他		0	3	1	4
陰性		5	7	1420	1432
合計		55	14	1425	1494

## 8) パラベンミックス

等価用量より低濃度のパラベンミックス 1.0 mg/cm<sup>2</sup>を用いて、ACDの疑いのある患者を対象としたFC法との比較臨床試験（G8、G10及びG13試験）が実施された。結果は表13のとおりであり、解析対象とされた1723例において、判定分類一致率は99.0%（1705/1723例）、FC陽性一致率は73.7%（14/19例）、FC陰性一致率は99.6%（1688/1694例）、陽性反応一致率は60.9%（14/23例）、陰性反応一致率は99.1%（1688/1704例）であった。

表13 パラベンミックスの判定結果（G8、G10及びG13試験）

FC群 \ TT群		陽性	その他	陰性	合計
陽性		14	2	3	19
その他		0	3	7	10
陰性		4	2	1688	1694
合計		18	7	1698	1723

## 9) ペルーバルサム

等価用量より高濃度のペルーバルサム 0.80 mg/cm<sup>2</sup>を用いて、ACDの疑いのある患者を対象としたFC法との比較臨床試験（G2、G4及びG13試験）が実施された。結果は表14のとおりであり、解析対象とされた1494例において、判定分類一致率は95.2%（1422/1494例）、FC陽性一致率は67.7%（42/62例）、FC陰性一致率は97.7%（1377/1409例）、陽性反応一致率は48.3%（42/87例）、陰性反応一致率は96.1%（1377/1433例）であった。

表14 ペルーバルサムの判定結果（G2、G4及びG13試験）

FC群 \ TT群		陽性	その他	陰性	合計
陽性		42	8	12	62
その他		8	3	12	23
陰性		17	15	1377	1409
合計		67	26	1401	1494

### 10) 金チオ硫酸ナトリウム

金チオ硫酸ナトリウム 0.075 mg/cm<sup>2</sup> を用いて、ACD の疑いのある患者を対象とした FC 法との比較臨床試験 (7P3.2 301 試験) が実施された。結果は表 15 のとおりであり、解析対象とされた 109 例において、判定分類一致率は 82.6% (90/109 例)、FC 陽性一致率は 100.0% (7/7 例)、FC 陰性一致率は 83.0% (83/100 例)、陽性反応一致率は 29.2% (7/24 例)、陰性反応一致率は 83.0% (83/100 例) であった。

表 15 金チオ硫酸ナトリウムの判定結果 (07 7P3.2 301 試験)

FC 群 \ TT 群		TT 群			合計
		陽性	その他	陰性	
陽性		7	0	0	7
その他		2	0	0	2
陰性		15	2	83	100
合計		24	2	83	109

### 11) 塩化コバルト

等価用量より低濃度の塩化コバルト 0.020 mg/cm<sup>2</sup> を用いて ACD の疑いのある患者を対象とした FC 法との比較臨床試験 (G4 及び G13 試験) が実施された。結果は表 16 のとおりであり、解析対象とされた 1249 例において、判定分類一致率は 94.4% (1179/1249 例)、FC 陽性一致率は 82.7% (110/133 例)、FC 陰性一致率は 97.8% (1051/1075 例)、陽性反応一致率は 71.0% (110/155 例)、陰性反応一致率は 94.8% (1051/1109 例) であった。

表 16 塩化コバルトの判定結果 (G4 及び G13 試験)

FC 群 \ TT 群		TT 群			合計
		陽性	その他	陰性	
陽性		110	6	17	133
その他		6	18	17	41
陰性		16	8	1051	1075
合計		132	32	1085	1249

### 12) *p-tert*-ブチルフェノールホルムアルデヒド樹脂 (PTBP-FR)

等価用量とほぼ同濃度の PTBP-FR 0.040 mg/cm<sup>2</sup> を用いて、ACD の疑いのある患者を対象とした FC 法との比較臨床試験 (G8、G10 及び G13 試験) が実施された。結果は表 17 のとおりであり、解析対象とされた 1723 例において、判定分類一致率は 99.4% (1712/1723 例)、FC 陽性一致率は 96.3% (26/27 例)、FC 陰性一致率は 99.6% (1683/1689 例)、陽性反応一致率は 86.7% (26/30 例)、陰性反応一致率は 99.4% (1683/1694 例) であった。

表 17 PTBP-FR の判定結果 (G8、G10 及び G13 試験)

FC 群 \ TT 群		TT 群			合計
		陽性	その他	陰性	
陽性		26	0	1	27
その他		0	3	4	7
陰性		3	3	1683	1689
合計		29	6	1688	1723

### 13) エポキシ樹脂

等価用量より高濃度のエポキシ樹脂 0.050 mg/cm<sup>2</sup> を用いて、ACD の疑いのある患者を対象とした FC 法との比較臨床試験（G2、G4 及び G13 試験）が実施された。結果は表 18 のとおりであり、解析対象とされた 1494 例において、判定分類一致率は 98.7%（1474/1494 例）、FC 陽性一致率は 78.6%（11/14 例）、FC 陰性一致率は 98.8%（1461/1478 例）、陽性反応一致率は 52.4%（11/21 例）、陰性反応一致率は 98.6%（1461/1481 例）であった。

表 18 エポキシ樹脂の判定結果（G2、G4 及び G13 試験）

TT 群 \ FC 群		TT 群			合計
		陽性	その他	陰性	
FC 群	陽性	11	0	3	14
	その他	0	2	0	2
	陰性	7	10	1461	1478
	合計	18	12	1464	1494

### 14) カルバミックス

等価用量より高濃度のカルバミックス 0.25 mg/cm<sup>2</sup> を用いて、ACD の疑いのある患者を対象とした FC 法との比較臨床試験（G8、G10 及び G13 試験）が実施された。結果は表 19 のとおりであり、解析対象とされた 1723 例において、判定分類一致率は 97.3%（1677/1723 例）、FC 陽性一致率は 80.5%（33/41 例）、FC 陰性一致率は 98.4%（1635/1661 例）、陽性反応一致率は 55.9%（33/59 例）、陰性反応一致率は 97.6%（1635/1676 例）であった。

表 19 カルバミックスの判定結果（G8、G10 及び G13 試験）

TT 群 \ FC 群		TT 群			合計
		陽性	その他	陰性	
FC 群	陽性	33	2	6	41
	その他	3	9	9	21
	陰性	15	11	1635	1661
	合計	51	22	1650	1723

### 15) 黒色ゴムミックス

等価用量より低濃度の黒色ゴムミックス 0.075 mg/cm<sup>2</sup> を用いて、ACD の疑いのある患者を対象とした FC 法との比較臨床試験（G8、G10 及び G13 試験）が実施された。結果は表 20 のとおりであり、解析対象とされた 1723 例において、判定分類一致率は 98.5%（1697/1723 例）、FC 陽性一致率は 62.5%（10/16 例）、FC 陰性一致率は 99.1%（1682/1698 例）、陽性反応一致率は 40.0%（10/25 例）、陰性反応一致率は 98.7%（1682/1705 例）であった。

表 20 黒色ゴムミックスの判定結果（G8、G10 及び G13 試験）

TT 群 \ FC 群		TT 群			合計
		陽性	その他	陰性	
FC 群	陽性	10	2	4	16
	その他	1	5	3	9
	陰性	8	8	1682	1698
	合計	19	15	1689	1723

## 16) イソチアゾリノンミックス

等価用量より低濃度のイソチアゾリノンミックス 0.0040 mg/cm<sup>2</sup> を用いて、ACD の疑いのある患者を対象とした FC 法との比較臨床試験（G8、G10 及び G13 試験）が実施された。結果は表 21 のとおりであり、解析対象とされた 1723 例において、判定分類一致率は 97.7%（1683/1723 例）、FC 陽性一致率は 70.0%（35/50 例）、FC 陰性一致率は 99.3%（1648/1659 例）、陽性反応一致率は 60.3%（35/58 例）、陰性反応一致率は 97.7%（1648/1687 例）であった。

表 21 イソチアゾリノンミックスの判定結果（G8、G10 及び G13 試験）

FC 群 \ TT 群	陽性	その他	陰性	合計
陽性	35	1	14	50
その他	0	0	14	14
陰性	8	3	1648	1659
合計	43	4	1676	1723

## 17) メルカプトベンゾチアゾール

等価用量より低濃度のメルカプトベンゾチアゾール 0.075 mg/cm<sup>2</sup> を用いて、ACD の疑いのある患者を対象とした FC 法との比較臨床試験（G8、G10 及び G13 試験）が実施された。結果は表 22 のとおりであり、解析対象とされた 1723 例において、判定分類一致率は 99.4%（1713/1723 例）、FC 陽性一致率は 94.1%（16/17 例）、FC 陰性一致率は 99.6%（1697/1704 例）、陽性反応一致率は 72.7%（16/22 例）、陰性反応一致率は 99.5%（1697/1705 例）であった。

表 22 メルカプトベンゾチアゾールの判定結果（G8、G10 及び G13 試験）

FC 群 \ TT 群	陽性	その他	陰性	合計
陽性	16	0	1	17
その他	2	0	0	2
陰性	3	4	1697	1704
合計	21	4	1698	1723

## 18) パラフェニレンジアミン

等価用量より高濃度のパラフェニレンジアミン二塩酸塩 0.050 mg/cm<sup>2</sup> を用いて、ACD の疑いのある患者を対象とした FC 法との比較臨床試験（G2、G4 及び G13 試験）が実施された。解析対象とされた 1494 例において、判定分類一致率は 96.3%（1439/1494 例）、FC 陽性一致率は 55.4%（41/74 例）、FC 陰性一致率は 98.8%（1397/1414 例）、陽性反応一致率は 50.0%（41/82 例）、陰性反応一致率は 96.4%（1397/1449 例）であった。FC 陽性一致率及び陽性反応一致率が共に 50% 台であったことから、パラフェニレンジアミン二塩酸塩は ICDRG 標準アレルゲン（1%パラフェニレンジアミン塩基）よりも陽性反応の感度の点で不十分であると判断したため、パラフェニレンジアミン二塩酸塩及び同塩基を用いて、ACD の疑いのある患者 23 例を対象とした診断性能確認試験（G17 試験）並びにパラフェニレンジアミンに ACD の既往歴のある患者（陽性対照被験者）10 例及び ACD の疑いのある患者 201 例の計 211 例を対象とした診断性能確認試験（G25 試験）が実施された（いずれも同一の患者に全てのアレルゲンを貼付）。結果は表 23 及び表 24 のとおりであり、診断性能の良好なパラフェニレンジアミン塩基 0.10 mg/cm<sup>2</sup> が本剤の用量として選択された。

表 23 パラフェニレンジアミンの判定結果 (G17 試験)

	アレルゲン名	基剤	陽性	その他	陰性
TT アレルゲン	PPD・2HCl 0.05 mg/cm <sup>2</sup>	HPC	3	1	19
	PPD・2HCl 0.15 mg/cm <sup>2</sup>		4	1	18
	PPD・2HCl 0.05 mg/cm <sup>2</sup>	PVP	3	0	20
	PPD・2HCl 0.15 mg/cm <sup>2</sup>		4	1	18
	PPD 塩基 0.03 mg/cm <sup>2</sup>		4	2	17
PPD 塩基 0.09 mg/cm <sup>2</sup>	10	2	11		
ワセリン基剤 アレルゲン	PPD・2HCl 0.5%	ワセリン	3	1	19
	PPD・2HCl 1%		4	1	18
	PPD 塩基 0.5%		11	3	9
	PPD 塩基 1%		17	2	4

PPD：パラフェニレンジアミン

表 24 パラフェニレンジアミンの判定結果 (G25 試験)

アレルゲン	陽性	その他	合計
TT PPD 塩基 0.20 mg/cm <sup>2</sup>	14	4	18
0.15 mg/cm <sup>2</sup>	14	2	16
0.10 mg/cm <sup>2</sup>	14	1	15
0.05 mg/cm <sup>2</sup>	7	0	7
TT PPD・2HCl 0.05 mg/cm <sup>2</sup>	5	2	7
合計	54	9	63

PPD：パラフェニレンジアミン

試験片別のテスト反応結果を示す（陰性は除外）

## 19) ホルムアルデヒド

ホルムアルデヒドは室温で気体であるため、表皮水分と接触すると直ちにホルムアルデヒドを遊離する *N*-ヒドロキシメチルスクシンイミド (HMS) 0.1~0.4 mg/cm<sup>2</sup> を用いて、ACD の疑いのある患者を対象とした用量設定試験 (G26 試験) が実施された。結果は表 25 のとおりであり、解析対象とされた 255 例において、判定分類一致率は 97.3% (248/255 例)、FC 陽性一致率は 75.0% (6/8 例)、FC 陰性一致率は 99.2% (242/244 例)、陽性反応一致率は 54.5% (6/11 例)、陰性反応一致率は 98.0% (242/247 例) であった。なお、軽度の陽性反応と刺激反応、特に毛包性紅斑を鑑別することは難しいため、刺激反応のうち、毛包性紅斑を軽度の陽性反応 (+) として集計した。

表 25 ホルムアルデヒドの判定結果 (G26 試験)

TT 群 \ FC 群	陽性	その他	陰性	合計
陽性	6	1	1	8
その他	1	0	2	3
陰性	2	0	242	244
合計	9	1	245	255

## 20) メルカプトミックス

等価用量より高濃度のメルカプトミックス 0.075 mg/cm<sup>2</sup> を用いて、ACD の疑いのある患者を対象とした FC 法との比較臨床試験 (G8、G10 及び G13 試験) が実施された。結果は表 26 のとおりであり、解析対象とされた 1723 例において、判定分類一致率は 99.4% (1713/1723 例)、FC 陽性一致率は 81.8% (18/22 例)、FC 陰性一致率は 99.6% (1695/1701 例)、陽性反応一致率は 66.7% (18/27 例)、陰性反応一致率は 99.4% (1695/1705 例) であった。

表 26 メルカプトミックスの判定結果 (G26 試験)

FC 群 \ TT 群	TT 群			合計
	陽性	その他	陰性	
陽性	18	0	4	22
その他	0	0	0	0
陰性	5	1	1695	1701
合計	23	1	1699	1723

## 21) チメロサル

等価用量より高濃度のチメロサル 0.012 mg/cm<sup>2</sup> を用いて、ACD の疑いのある患者を対象とした FC 法との比較臨床試験 (G8 試験) が実施された。その結果、解析対象とされた 367 例において、陽性を示した患者は TT 群で 19 例、FC 群で 11 例、刺激反応又は疑わしい反応を示した患者は TT 群で 15 例、FC 群で 4 例といずれも TT 群で多く認められた。設定した TT の用量が高すぎたと考えられたため、0.0080 mg/cm<sup>2</sup> に濃度を下げて ACD の疑いのある患者を対象とした比較臨床試験 (G10 及び G13 試験) が実施された。結果は表 27 のとおりであり、解析対象とされた 1356 例において、判定分類一致率は 98.5% (1336/1356 例)、FC 陽性一致率は 87.7% (50/57 例)、FC 陰性一致率は 99.2% (1283/1293 例)、陽性反応一致率は 75.8% (50/66 例)、陰性反応一致率は 98.7% (1283/1300 例) であった。

表 27 チメロサルの判定結果 (G10 及び G13 試験)

FC 群 \ TT 群	TT 群			合計
	陽性	その他	陰性	
陽性	50	2	5	57
その他	1	3	2	6
陰性	8	2	1283	1293
合計	59	7	1290	1356

## 22) チウラムミックス

等価用量とほぼ同濃度のチウラムミックス 0.025 mg/cm<sup>2</sup> を用いて、ACD の疑いのある患者を対象とした FC 法との比較臨床試験 (G2、G4 及び G13 試験) が実施された。結果は表 28 のとおりであり、解析対象とされた 1494 例において、判定分類一致率は 98.6% (1473/1494 例)、FC 陽性一致率は 85.7% (54/63 例)、FC 陰性一致率は 99.4% (1414/1423 例)、陽性一致率は 78.3% (54/69 例)、陰性一致率は 98.7% (1414/1432 例) であった。

表 28 チウラムミックスの判定結果 (G2、G4 及び G13 試験)

FC 群 \ TT 群	TT 群			合計
	陽性	その他	陰性	
陽性	54	3	6	63
その他	0	5	3	8
陰性	6	3	1414	1423
合計	60	11	1423	1494

## (2) 安全性の結果

安全性については、海外で実施された用量設定試験 (5 試験 : G1、G7、G12、G26 及び ■ P379/1 試験) の計 788 例、比較臨床試験 (6 試験 : G2、G4、G8、G10、G13 及び ■ 7P3.2301 試験) の計 2969 例、一般臨床試験 (5 試験 : G11、G20、G21、G18 及び ■ 29P1/2/3 401 試験) の計 674 例、個々のアレルゲン

の試験（9試験：G15、G14、G22、■2P1/2401、G17、G25、CTNT■DG01、G34及びSPD■P1401試験）の計504例の合計4935例（25試験）の情報から評価された。

パッチテストに伴い一般的に認められる有害事象が1534/4935例（31.08%）で報告され、主な事象とその発現例数は、そう痒感/灼熱感369例（7.48%）、そう痒感246例（4.98%）、不快感128例（2.59%）及び灼熱感28例（0.57%）であった。また、全身の皮膚が過敏状態にある時にパッチテストを行った場合に生じる被刺激皮膚症候群と考えられる反応が5例（0.10%）に認められた。

刺激反応に関しては、壊死が2例（0.04%）、毛包性膿疱が9例（0.18%）、毛包性点状出血が11例（0.22%）、毛包性紅斑が44例（0.89%）、浸潤を伴う紅斑が11例（0.22%）、浸潤を伴わない紅斑が94例（1.90%）、シルクペーパー様模様（silk paper structure：細かなちりめんじわ状の変化）が23例（0.47%）認められた。その他刺激反応が57例（1.16%）認められた。本剤のテープによる刺激反応が475例（9.63%）に認められた。刺激反応以外の有害事象が32例（0.65%）に認められ、このうち1例に重篤な有害事象として、肺炎が認められたが、本事象は治験薬との因果関係はないと判断された（■P379/1試験）。

治験薬との因果関係がある、又は因果関係がある可能性がある有害事象（以下、「副作用」）は、67/4935例（1.36%）に77件発現した。その内訳は、皮膚炎の増悪33例（0.67%）、発疹の増悪18例（0.36%）、感作を疑わせる遅発性の反応7例（0.14%）、発疹の再燃2例（0.04%）、発熱・咽頭痛・息切れ1例（0.02%）、皮膚炎の再燃1例（0.02%）、小水疱性皮疹1例（0.02%）、口内炎1例（0.02%）、ニキビ様病変1例（0.02%）、発疹の増悪・感染・痂皮形成1例（0.02%）、発疹の増悪・感染1例（0.02%）、発疹の増悪・そう痒感1例（0.02%）、浮腫・小水疱・疼痛1例（0.02%）、二次的なパッチテスト反応1例（0.02%）、テープによる刺激反応1例（0.02%）であった。

## <機構における審査の概略>

### (1) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて、既存のパッチテスト製剤と比較した上で説明するよう求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。本剤は、TTの35種類のアレルゲンのうち、日本人において陽性頻度が高いとされる本邦標準アレルゲンに対応する21種類のアレルゲンを選択し、それらを2枚のパネルに配置した本邦独自の製剤であり、21種類のスクリーニングが一度に実施可能である。本邦での標準アレルゲン25種類のうち、本剤に含まれないアレルゲンは、プリミン、ウルシオール、塩化第二水銀、セスキテルペンラクトンミックスであるが、プリミンについては、■ため、安全性の観点から海外でのTTの開発当初より製剤には含まれていない。ウルシオール及び塩化第二水銀については、欧米での標準アレルゲン及びICDRG標準アレルゲンに含まれておらず、本邦標準アレルゲンのみに含まれることから、欧州標準アレルゲンを元に開発されたTTには含まれていない。本邦にて陽性頻度の高いウルシオールについては、本邦独自の配合成分として本剤への採用を検討したものの、■であるため、■ことから、本剤への採用を断念した。なお、この2種類のアレルゲンは既承認製剤が存在しており、別途検査することが可能である。セスキテルペンラクトンミックスについては、海外でのTTの開発時より後にICDRG標準アレルゲンとして取扱われるようになったことから、TTには含まれておらず、本邦において■こと、■ことから、本剤にも含まれていない。現在の本邦における医療現場では、ACDの原因アレルゲンを明らかにするために、詳しい問診により被疑物質を推定した後、パッチテスト



を実施している。貼付するアレルゲンとして被疑物質のみではなく、本邦標準アレルゲンについてもまとめて検査することは、問診や臨床所見からは予想できなかった原因物質の特定に有用であると考えられる。また、原因アレルゲンの特定を行うためには、パッチテストが正しく実施される必要があるが、従来の方法である FC 法は、アレルゲン入手の煩雑さや準備の手間などから、積極的に行われていないのが現状である。本剤は試験片としてアレルゲン濃度が調整済みの、用時調製不要な製品であるため、アレルゲン毎の入手や準備の手間がなく、一定量のアレルゲンでパッチテストを実施できる。さらに、本剤は FC 法に比べて簡便な操作で実施可能なため、本剤が医療現場に提供されることでパッチテストの施行頻度向上が期待できる。原因アレルゲンを特定することは、ACD の再発予防につながるため、患者にとって有益であると考えられる。

一方、本剤では、原因アレルゲン以外のアレルゲンに曝露されることにより、新たな感作が成立する可能性が考えられるが、本剤に用いられているアレルゲン量は FC 法による標準アレルゲンよりも少なく、感作のリスクはより低いことが期待される。さらに、本剤に含まれているアレルゲンはいずれも日常生活において接触し得る物質であり、その接触頻度は本剤貼付よりも日常生活の方が高いと考えられる。したがって、本剤による感作のリスクよりも、日常生活における感作のリスクの方が高いと考えられ、パッチテストが ACD の有用な診断方法であることを踏まえると、本剤の臨床上のベネフィットは感作のリスクを上回り、簡便性や一度にアレルゲンが特定できる点も併せて、既存のパッチテスト製剤より医療機関、患者双方にメリットが大きいと考える。

機構は、以下のように考える。日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会（以下、「JSDACD」）が選定した本邦標準アレルゲンをおおむね網羅しているパッチテスト製剤である本剤は、原因アレルゲンの初期のスクリーニングに用いるツールの一つとして有用であると考えられる。また、本剤ではアレルゲンの量が固定化されており、用時調製する必要がないことから、従来の製品と比べて、パッチテストによる検査の実施が容易になるという申請者の説明も理解でき、本剤を医療現場に提供する意義はあると考える。一方で、本剤は海外で流通している製剤を基本として開発され、本邦標準アレルゲン 25 種類全てを含まないことについて、本邦においては、用時調製不要なパッチテストの種類が 6 種類と限られていたこと、及び技術的な観点から製剤化が困難なアレルゲンや、安全性上の問題があるアレルゲンもあったことを踏まえると、本邦標準アレルゲンの全てを網羅していないことは、本剤の臨床的価値を大きく損なわないものと考えられる。

ただし、本剤により新たな感作が成立する可能性も否定できないことから、例えば、問診によりアレルゲンが明らかに絞り込める患者等、本剤を用いたパッチテストが必要でない患者や、本剤以外を用いた検査が適切である患者に対しては本剤を使用しないよう、適正使用に関する資材等により、医療現場に情報提供する必要があると考える。

## (2) 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明した。

本剤については、欧米において、TT を用いて患者及び健康成人を対象とした臨床試験が実施されており、従来法である FC 法による ICDRG 標準アレルゲンとの比較がなされている。従来法のパッチテストに関しては、本邦と欧米との間で、試験方法、用いられる標準アレルゲンの種類及び濃度、判定基準が類似しており、また、アレルギー性皮膚疾患の病態及びアレルゲンに対する反応には民族差が存在する可能性が低いと考えられることから、人種差による影響は少ないことが考えられ、日本人における本剤

の有効性を説明するにあたり海外臨床試験成績は利用可能と判断した。また、各アレルギーの有効性については、複数の比較臨床試験を統合した結果を用いたが、併合の対象とした比較臨床試験は、いずれも現在の ICDRG 基準に合致した判定基準により評価されていること、ACD の疑いのある患者を対象としていること、同一の貼付時間及び判定時間を用いていること、並びに同一の濃度を用いていることから、統合結果を用いることは妥当と判断した。

ACD 陽性対照被験者に対するテスト反応性を検討するため、海外における用量設定試験 (G1、G7、G12 及び ■ P379/1 試験)、比較臨床試験 (■ 7P3.2 301 試験) 及び個々のアレルギーの試験 (G14、G15、G22、■ 2P1/2 401、G25、CTNT ■ DG01、G34 及び SPD ■ P1401 試験) において、TT パネル 1、2 又は 3 に含まれるアレルギー毎に ACD の既往歴のある患者 (ACD 陽性対照被験者) 576 例 601 部位に対し、パッチテストを行った。結果は表 29 のとおりである。

表 29 ACD 陽性対照被験者における陽性反応例数

試験の区分	試験番号	アレルギー	被験者数	TT 群	FC 群
用量設定試験	G1	パネル 1 (12 種類)	114	111 (97%)	108 (95%)
	G7	パネル 2 (11 種類)	82	77 (94%)	77 (94%)
	G12	ホルムアルデヒド	21	16 (76%)	20 (95%)
	■ P379/1	パネル 3 (3 種類)	65	48 (74%)	53 (82%)
比較臨床試験	■ 7P3.2 301	パネル 3 (7 種類)	125 (150 部位 <sup>a</sup> )	81 部位 (54% <sup>a</sup> )	80 部位 (53% <sup>a</sup> )
個々のアレルギーの試験	G14	チウラムミックス	10	7 (70%)	7 (70%)
	G15	黒色ゴムミックス	5	4 (80%)	5 (100%)
	G22	ペルーバルサム、MBT	23	20 (87%)	—
	■ 2P1/2 401	香料ミックス、チメロサル	50	25 (50%)	39 (78%)
	G25	PPD	10	9 (90%)	—
	CTNT ■ DG01	ロジン (精製松脂)	16	13 (81%)	—
	G34	ホルムアルデヒド	15	15 (100%)	—
	SPD ■ P1401	フラジオマイシン硫酸塩 重クロム酸カリウム	40	31 (78%)	—
合計			576 (601 部位)	457 部位 (76% <sup>b</sup> )	—

a : 2 種類以上のアレルギーに陽性を呈したことがある患者が含まれているため、反応総数 150 部位に対する割合を算出

b : 反応総数 601 部位に対する割合を算出

MBT : メルカプトベンゾチアゾール、PPD : パラフェニレンジアミン

陽性反応 (+~+++ ) は 576 例 601 部位中 457 部位 (76%) に認められた。そのうち、472 例 497 部位に関しては、同一患者で TT と FC 法の ICDRG 標準アレルギーとの同時比較を行っており、陽性反応は TT 群で 369 部位 (74%)、FC 群で 389 部位 (78%) に認められた。

試験アレルギーに対し ACD の既往歴のない患者 (陰性対照被験者) に対するテスト反応性を検討するため、用量設定試験 (G1、G7 及び G12 試験) において、TT パネル 1 又は 2 に含まれるアレルギーのいずれかに既往歴のない患者 (陰性対照被験者) 251 例に対し、パッチテストを行った。結果は表 30 のとおりである。

表 30 陰性対照被験者における陽性反応例数

試験の区分	試験番号	アレルギー	被験者数	TT 群	FC 群
用量設定試験	G1	パネル 1 (12 種類)	69	0 (0%)	0 (0%)
	G7	パネル 2 (11 種類)	63	0 (0%)	0 (0%)
	G12	ホルムアルデヒド	119	3 (3%)	3 (3%)
合計			251	3 (1%)	3 (1%)

以上の結果から、本剤はパッチテスト用医薬品として既承認薬と同等の診断性能を有する診断薬であると考えられる。

機構は、本剤と FC 法の比較臨床試験において、FC 陽性一致率が低かったアレルゲン（例えば、ラノリンアルコール、フラジオマイシン硫酸塩、香料ミックス、ペルーバルサム、黒色ゴムミックス、パラフェニレンジアミン二塩酸塩等）について、臨床上問題となる FC 陽性一致率ではないのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。一般にアレルゲン濃度を上げることにより、パッチテストの陽性反応率を向上させることは可能だが、感作や刺激反応のリスクを上げることにもつながるため、適切な用量設定が必要となる。本剤のアレルゲン濃度は用量設定試験を経て適切に決定され、その上で比較臨床試験が実施されているが、ACD の既往歴のある患者を対象とした用量設定試験と異なり、比較臨床試験では ACD の疑いのある患者を対象に実施している。また、既存の文献より、FC 法の感度（陽性反応正診率）は、強陽性反応（+++）では 95～100%、中等度陽性反応（++）では 80～90%、弱陽性反応（+）では 20～50%と報告されており、反応強度が低下するにつれて感度は低下し偽陽性反応が生じていること、また FC 法の再現性も完全とは言えず、診断性能には限界があることが報告されており（Fischer T et al. *Am J Contact Dermatitis* 1:73-90, 1990、Lindelöf B. *Contact Dermatitis* 22:288-9, 1990）、実際に本剤を用いた臨床試験においても、弱陽性反応であった症例では一致率が低かったことも踏まえると、本剤の診断性能には臨床上大きな問題はないものとする。

機構は、以下のように考える。ACD の病態及びアレルゲンに対する反応には民族差が存在する可能性が低いと考えられること、日本と海外において標準アレルゲンの種類や用量に大きな差は認められず、国際的にテストの判定方法等が確立されていることを踏まえると、日本人に対する本剤の有効性及び安全性を説明する際に、海外臨床試験成績を利用することは可能とした申請者の判断は妥当と考える。海外臨床試験においては、各アレルゲンの判定分類一致率はいずれも良好な値を示しており、基本的には、各物質について本剤を用いた検査の有効性は FC 法と比較して大きな差異はないものとする。FC 法では陽性であるが、本剤では陰性となる症例が一定程度生じたアレルゲンも認められたことに関して、これらのアレルゲンは、製剤学的な観点等から等価用量よりも低い用量が設定されたアレルゲン、又は比較試験実施後に、診断性能が不十分として高濃度化されたアレルゲンであったことや、弱陽性反応での一致率が低かったことも、FC 陽性一致率が低かった要因の一つと推察されるが、本剤は、原因アレルゲンの初期のスクリーニングに対して使用する製剤であり、原因アレルゲンは問診の結果等も踏まえ、総合的に判断されることを考慮すると、本剤による検査を実施する際に原因アレルゲンは問診の結果等も踏まえて、総合的に判断する必要がある旨注意喚起した上であれば、本剤を医療現場に提供することは可能と考える。

### (3) 安全性について

申請者は、本剤の安全性について、以下のように説明した。海外臨床試験において、TT により発現した副作用及び有害事象の多くは、パッチテストに伴って一般的に認められる事象であったこと、及び重篤な副作用の発現は認められず、国内臨床試験においても、既承認のパッチテスト用医薬品と比較して、安全性の面での臨床的な問題は認められなかったことから、本剤は従来法である FC 法を用いた ICDRG 標準アレルゲンと同程度の安全性を有することが示されたものとする。本剤は 1987 年に海外で販売

が開始されてから長期間が経過しており、近年では新たな未知の有害事象は報告されていないことも踏まえると、既承認のパッチテストテープの添付文書における注意喚起以外の、新たな注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。本剤の海外臨床試験及び製造販売後の安全性情報で認められている有害事象の種類及び発現頻度は、既承認のパッチテストテープと大きな差異はなく、既承認のパッチテストテープの注意喚起が網羅されている添付文書（案）に、新たな注意喚起を追加する必要はないものとする。一般的にパッチテスト施行時に留意すべき重篤な事象（感作成立、重篤な皮膚反応、アナフィラキシーなどの全身性反応など）については、適宜患者向けの資材等を用いて情報提供を行う必要があると考える。

#### (4) 効能・効果について

機構は、海外臨床試験成績より本剤の有効性及び安全性に特段の問題はないと考えることから、本剤は、既存のパッチテスト用製剤とほぼ同様の位置付けであることも踏まえると、本剤の効能・効果を、既存のパッチテスト用製剤と同様に、「アレルギー性皮膚疾患のアレルゲンの確認」とすることが適切と考える。

#### (5) 用法・用量について

##### 1) 各アレルゲンの濃度について

用量設定試験から決定された等価用量（ICDRG 標準アレルゲンを用いた FC 法と同程度の陽性反応を示す TT アレルゲンの濃度）とは異なる濃度が設定されたアレルゲンの設定根拠について、申請者は、以下のように説明した。

硫酸ニッケル、カインミックス及びペルーバルサムについては、等価用量は順に、0.10、0.51、0.36 mg/cm<sup>2</sup>（以下同順）であったが、弱陽性反応（+）が多く認められたことや製造上の観点を考慮し、等価用量よりも高く、かつ刺激反応が認められた濃度より低い濃度である、0.20、0.70、0.80 mg/cm<sup>2</sup>とした。硫酸ニッケル、カインミックス及びペルーバルサムの設定濃度は、JSDACD における標準アレルゲンの濃度（0.60、1.7、6.0 mg/cm<sup>2</sup>）より低い濃度であるため、安全性上の問題はないと考えた。

ラノリンアルコール、パラベンミックスについては、等価用量は 2.0、3.3 mg/cm<sup>2</sup>であったが、これらのアレルゲンを高濃度とすることには製剤技術的な問題があるため、1.0、1.0 mg/cm<sup>2</sup>とした。

香料ミックス、ロジン、塩化コバルトについては、等価用量は 0.68、1.8、0.032 mg/cm<sup>2</sup>であったが、用量設定試験において、陰性対象被験者で刺激反応が認められたため、0.60、1.5、0.020 mg/cm<sup>2</sup>とした。

エポキシ樹脂については、等価用量は 0.023 mg/cm<sup>2</sup>であったが、刺激反応が陰性対照被験者において最高濃度の 0.10 mg/cm<sup>2</sup>でも認められなかったこと、及び製造上の観点を加味し、0.050 mg/cm<sup>2</sup>と設定した。なお、0.050 mg/cm<sup>2</sup>は、ICDRG 及び JSDACD における標準アレルゲンの濃度（いずれも 0.24 mg/cm<sup>2</sup>）より低い濃度であるため、安全性上の問題はないと考えた。

カルバミックスの等価用量は 0.20 mg/cm<sup>2</sup>であったが、TT 群に偽陰性反応が認められたこと、刺激反応が陰性対照被験者において最高希釈用量の 0.27 mg/cm<sup>2</sup>でも認められなかったこと、及び感作誘発を疑わせる遅発性の反応が認められなかったことから、刺激性を考慮し 0.27 mg/cm<sup>2</sup>より低い濃度で、等価用量よりも高い 0.25 mg/cm<sup>2</sup>とした。なお、0.25 mg/cm<sup>2</sup>は、ICDRG 及び JSDACD における標準アレルゲン用量（0.72 mg/cm<sup>2</sup> 及び 0.48 mg/cm<sup>2</sup>）より低い濃度であるため、安全性上の問題はないと考えた。

メルカプトミックスの等価用量は 0.055 mg/cm<sup>2</sup>であったが、FC 群において偽陰性反応が認められた

こと、TT 群の刺激反応が陰性対照被験者において最高希釈用量の 0.138 mg/cm<sup>2</sup> でも認められなかったこと、及び感作誘発を疑わせる遅発性の反応が認められなかったことから、等価用量より高い 0.075 mg/cm<sup>2</sup> とした。なお、0.075 mg/cm<sup>2</sup> は、ICDRG 及び JSDACD における標準アレルゲン用量（いずれも 0.48 mg/cm<sup>2</sup>）より低い濃度であるため、安全性上の問題はないと考えた。

黒色ゴムミックスについては、等価用量は 0.15 mg/cm<sup>2</sup> であったが、高濃度では感作の危険性があるため、0.075 mg/cm<sup>2</sup> に設定した。

イソチアゾリノンミックスについては、等価用量は 0.0045 mg/cm<sup>2</sup> であったが、感作誘発用量と陽性反応誘発用量が近いことが知られているため、0.0040 mg/cm<sup>2</sup> とした。

メルカプトベンゾチアゾールについては、等価用量は 0.14 mg/cm<sup>2</sup> であったが、等価用量ではほとんどの患者が強陽性反応を示したことから、0.075 mg/cm<sup>2</sup> に設定した。

機構は、フラジオマイシン硫酸塩及び重クロム酸カリウムについて、海外製造販売後において、従来法よりも陽性率が低いと判断された根拠を説明した上で、用量が低いと考えられたにも関わらず、旧製剤と新製剤の生物学的同等性試験を実施し、用量の適切性を判断した理由を説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。海外で製造販売後に実施された臨床試験 2 試験（L463 試験及び L463 G21 試験）において、フラジオマイシン硫酸塩と重クロム酸カリウムの陽性率が、North American Contact Dermatitis Group (NACDG) の従来法にて評価した標準アレルゲン陽性率の報告 (*Dermatitis* 20:149-160, 2009) に比べ低い傾向を示したことから、これら 2 つのアレルゲンの陽性率が低いと判断した。また、用量設定の適切性の判断に関しては、FDA Center for Biologics Evaluation and Research との協議に基づき、試験片組成及びアレルゲン量のいかなる変更の際にも、変更前後で診断性能の向上は示せないとして、少なくとも同等であること、強陽性反応 (+++) や刺激反応が増加しないことを示すために、「製剤開発に関するガイドライン (ICH Q8(R2))」に準拠した旧製剤と新製剤の生物学的同等性試験を実施した。その結果、フラジオマイシン硫酸塩及び重クロム酸カリウムについて、旧製剤と新製剤の反応は概ね一致しており、いずれも新製剤では刺激反応や極度陽性反応は認められなかった。

機構は、以下のように考える。各アレルゲンの濃度は、用量設定試験の結果等に基づき設定され、比較試験により有効性が検討されており、また、フラジオマイシン硫酸塩及び重クロム酸カリウム以外については海外の製造販売後でも特段の問題はなく使用されていることから、臨床使用可能な濃度であると考ええる。フラジオマイシン硫酸塩及び重クロム酸カリウムについては、海外の製造販売後において陽性率が従来法よりも低いとの指摘がなされたものの、その後、濃度に変更され、臨床試験において有効性が確認されていることから、これらのアレルゲンの濃度は適切と考える。

## 2) 試験方法及び判定基準について

申請者は、本剤による試験方法及び判定基準の設定根拠について、以下のように説明した。パッチテストの試験方法及び判定基準は、本邦及び欧米において、一般的に ICDRG 基準が用いられている。TT の臨床試験及び本邦での臨床試験でも本基準を用いていることから、本剤の用法で規定した。なお、本邦における臨床試験では、判定時期は「貼布 72 時間後」（剥がしてから 1 日後）のみであったが、パッチテストの陽性反応はすぐに消失せず持続的であり、剥がしてから 1 日後と 2 日後の判定に差はないと考えられたことから、「剥がしてから 1 日又は 2 日後」と設定した。なお、接触皮膚炎診療ガイドライ

ンでも同様の判定時期が推奨されており、既承認パッチテストテープにおいて同様の判定時期を設定している。

機構は、以下のように考える。本剤の申請用法・用量は既承認のパッチテストテープと同様に設定されており、既承認のパッチテストテープと基本的には同様の試験方法、判定時期、判定基準により海外臨床試験が実施され、有効性及び安全性が確認されていることから、本剤の申請用法・用量で設定された試験方法、判定時期、判定基準は適切と考える。なお、本剤の判定基準の記載方法は既存のパッチテストテープ、パッチテスト試薬とは異なるが、申請者は、2009年に日本皮膚科学会にて策定された接触皮膚炎診療ガイドライン（日本皮膚科学会雑誌 119: 1757-1793, 2009）に記載された ICDRG 基準を採用しており、既承認のパッチテストテープの判断基準から一部語句が変更されているものの判定の段階は同一である旨説明している。既承認のパッチテストテープ、パッチテスト試薬の判断基準と本申請にあたり提示された判断基準では記載の方法が異なるのみであり、実際の基準としてはほぼ同等と考えられることから、本申請にあたり提示された判断基準は適切と考える。以上の機構の判断については、専門協議において議論したいと考える。

#### **(6) 製造販売後の検討事項について**

本剤の臨床試験成績等や海外での製造販売後の情報、及び作用機序が同一である類薬の使用状況を踏まえると、本剤の安全性及び有効性に特段の懸念はなく、製造販売後調査は不要と考える。

### **Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査について**

パッチテスト用医薬品については、薬事法施行規則第四十二条に基づき、適合性調査の対象外とされており、適合性調査は実施していない。

### **Ⅳ. 総合評価**

提出された資料から、アレルギー性皮膚疾患のアレルゲンの確認における本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、本邦における標準アレルゲン 25 種類中 21 種類を含有する、用時調製不要なパッチテスト製剤であり、ACD の原因となるアレルゲンのスクリーニングに用いるツールとして、医療現場に提供する意義があると考えられる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 26 年 11 月 13 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	パッチテストパネル (S)
[一 般 名]	硫酸ニッケル、ラノリンアルコール、フラジオマイシン硫酸塩、重クロム酸カリウム、アミノ安息香酸エチル、ジブカイン塩酸塩、テトラカイン塩酸塩、 $\alpha$ -アミルシンナムアルデヒド、イソオイゲノール、ケイ皮アルデヒド、オイゲノール、ケイ皮アルコール、ヒドロキシシトロネラール、ゲラニオール、オークモス、ロジン（精製松脂）、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸ベンジル、ペルーバルサム、金チオ硫酸ナトリウム、塩化コバルト、 <i>p</i> -tert-ブチルフェノールホルムアルデヒド樹脂、エポキシ樹脂、ジフェニルグアニジン、ジエチルジチオカルバミン酸亜鉛、ジブチルジチオカルバミン酸亜鉛、 <i>N</i> -イソプロピル- <i>N'</i> -フェニルパラフェニレンジアミン、 <i>N</i> -シクロヘキシル- <i>N'</i> -フェニルパラフェニレンジアミン、 <i>N,N'</i> -ジフェニルパラフェニレンジアミン、5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン、2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン、メルカプトベンゾチアゾール、パラフェニレンジアミン、 <i>N</i> -ヒドロキシメチルスクシンイミド、モルホリニルメルカプトベンゾチアゾール、 <i>N</i> -シクロヘキシルベンゾチアジルスルフェンアミド、ジベンゾチアジルジスルフィド、チメロサール、テトラメチルチウラムモノスルフィド、テトラメチルチウラムジスルフィド、ジスルフィラム、ジペンタメチレンチウラムジスルフィド
[申 請 者 名]	佐藤製薬株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 3 月 20 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により指名した。

#### 1. 本剤の臨床的位置付けについて

日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会が選定した本邦標準アレルゲンをおおむね網羅しており、従来のパッチテスト用製剤とは異なり用時調製する必要がない本剤を原因アレルゲンの初期のスクリーニングに用いるツールの一つとして医療現場に提供する意義はあるとした機構の判断は、専門委員より支持された。また、本剤により新たな感作が成立するリスクを考慮し、問診によりアレルゲンが明らかに絞り込める患者等、本剤を用いた検査が適切でない患者には本剤を使用しないよう、医療現場に適切に情報提供する必要があるとした機構の判断も専門委員より支持された。以上を踏まえ、機構は、申請者に

添付文書の記載を整備するとともに、本剤の適正使用に関する医療従事者向けの情報提供資料を作成するよう求めたところ、申請者より適切な対応がなされたことから、機構はこれを了承した。

## 2. 有効性について

接触性皮膚炎の病態等、国内外の標準アレルゲンの種類や用量、テストの判定方法を考慮すると、本剤の有効性を海外で実施された臨床試験の成績を用いて説明することは可能であるとした機構の判断について、専門委員より、接触アレルゲンに対する反応性の民族差については、検索されつつある状況であるが、日本と欧米とは生活環境が比較的類似していることから、本剤に関しては、海外臨床試験成績を利用することは許容できるとの意見が出され、機構の判断は支持された。

次に、上記の海外臨床試験では、従来のパッチテストの中で最も一般的な Finn Chamber (以下、「FC」)法を用いた判定結果と、本剤開発の基となった海外のパッチテスト用製剤である T.R.U.E. Test (以下、「TT」)による判定結果について比較が行われ、各アレルゲンの判定分類一致率では概ね良好な値を示した一方で、FC 陽性一致率が低かったアレルゲンも認められたことに関して、本剤は、原因アレルゲンの初期のスクリーニングに使用する製剤であることを考慮すると、本剤の臨床的意義を損なうものではないとした機構の判断について、議論された。

専門委員より、原因アレルゲンは、本剤での判定結果のみならず、病歴などを踏まえて総合的に評価すべきであり、機構の判断は妥当との意見等が出され、機構の判断は支持された。また、他に専門委員より、本剤のみでアレルゲンを判断しないよう注意喚起する必要があるとの意見、医療現場の混乱を避けるために、本剤と FC 法の判定結果は必ずしも一致しないことを具体的に情報提供する必要があるとの意見等が出された。

以上を踏まえ、機構は、添付文書の重要な基本的注意の項及び医療従事者向けの情報提供資料に、本剤による検査を実施する際に原因アレルゲンは問診の結果等も踏まえて総合的に判断する必要がある旨を記載すること、並びに医療従事者向けの情報提供資料に、アレルゲンによっては本剤と FC 法で異なる判定結果が得られる可能性があることを海外臨床試験成績の結果とともに記載するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。重要な基本的注意の項に、「原因アレルゲンの特定に際しては、本剤による検査結果のみではなく、問診の結果等も踏まえて総合的に判定すること。」との注意喚起を記載するとともに、医療従事者向けの情報提供資料では、海外臨床試験において FC 陽性一致率が低かったアレルゲンが認められており、アレルゲンによっては本剤と FC 法で異なる判定結果が得られる可能性があること、及び海外臨床試験成績の結果を記載する。

機構は、以上の申請者の回答を了承した。

## 3. 安全性について

本剤の海外臨床試験及び製造販売後の安全性情報を踏まえ、既承認のパッチテストテープの注意喚起が網羅されている本剤の添付文書(案)に、新たな注意喚起を追加する必要はないとした機構の判断は、専門委員より支持された。また、感作成立、重篤な皮膚反応、アナフィラキシー発症のリスク等については、適宜患者向けの資料等を用いて情報提供を行う必要があるとした機構の判断について、専門委員の意見は、機構の判断は概ね妥当であるが、本剤の使用によりアナフィラキシーショックが生じる可能性はほとんど想定できないことから、全身性反応に関する情報提供は不要とのことで一致した。以上を踏まえ、機構は、申請者に患者向けの資料を作成して、本剤により重篤な皮膚反応等が生じる可能性が



あること、及びそのような事象が起こった際は直ちに医師に連絡する必要があること、並びに本剤により新たな感作が成立する可能性があること等を情報提供するよう求めたところ、申請者より適切な対応がなされたことから、機構はこれを了承した。

#### 4. 効能・効果について

海外臨床試験成績等を踏まえると、本剤の有効性及び安全性に特段の問題はないと考えられ、本剤は、既存のパッチテスト用製剤とほぼ同様の位置付けであると考えられることから、本剤の効能・効果を、既存のパッチテスト用製剤と同様に、以下のとおり申請のとおりとすることが妥当であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

[効能・効果]

アレルギー性皮膚疾患のアレルゲンの確認

#### 5. 用法・用量について

##### 1) 各アレルゲンの濃度について

各アレルゲンの濃度について、用量設定試験の結果等に基づき設定され、比較臨床試験で有効性が示されており、フラジオマイシン硫酸塩及び重クロム酸カリウム以外のアレルゲンについては海外の製造販売後でも特段の問題はなく使用されていること、フラジオマイシン硫酸塩及び重クロム酸カリウムについては、海外で、製造販売後に実施された臨床試験成績に基づき濃度に変更され、変更後、医療現場において特段の有効性及び安全性に関する問題は報告されていないことから、いずれのアレルゲンの濃度も適切と考えられるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

##### 2) 試験方法及び判定基準について

本剤の申請用法・用量は既承認のパッチテストテープと同様であり、当該用法・用量で規定されている試験方法、判定時期及び判定基準での海外臨床試験において有効性及び安全性が確認されていることから、本剤の申請用法・用量は適切であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。また、本剤の判定基準の記載方法として、既存のパッチテストテープと同様の記載ではなく、2009年に日本皮膚科学会にて策定された接触皮膚炎診療ガイドライン（日本皮膚科学会雑誌 119: 1757-1793, 2009）に記載された国際接触皮膚炎研究班（ICDRG）基準の記載方法を採用し、本剤の用法・用量を以下のとおりとした申請用法・用量は適切であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

[用法・用量]

「本剤を皮膚面に貼付する。貼付2日後に本剤を剥がし、剥がしてから30分から1時間後及び1日又は2日後に反応を以下の基準により判定する。なお、必要に応じて剥がしてから3～5日後にも同様に判定する。

- －：反応なし
- ＋？：紅斑のみ
- ＋：紅斑＋浸潤、丘疹
- ＋＋：紅斑＋浸潤＋丘疹＋小水疱

+++：大水疱

IR：刺激反応

さらに、専門委員より、フラジオマイシンや金属アレルギーでは遅発性陽性反応を呈する可能性があることから、特にこれらのアレルギーが原因と疑われる患者においては本剤を剥がしてから1週間後等の適切な時期にも判定を実施することを考慮する旨、及び判定者や判定のタイミングにより、判定結果の再現性にばらつきが生じる可能性があることから、パッチテストの正確な判定を行うにあたっては十分な教育と経験が必要であり、ガイドラインを参照して検査を実施するべきである旨情報提供することが適切であるとの意見が出された。機構は、申請者に医療従事者向けの情報提供資料に、上記の内容を追記するよう求めたところ、申請者より適切な対応がなされたことから、機構はこれを了承した。

## 6. 製造販売後の検討事項について

本剤の臨床試験成績等や海外での製造販売後の情報、及び作用機序が同一である類薬の使用状況を踏まえると、本剤の安全性及び有効性に特段の懸念はなく、現時点で製造販売後調査を実施する必要はないとした機構の判断は、専門委員より支持された。

## 7. 販売名について

機構は、「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」（平成17年9月22日付、薬食審査第0922001号）を参考に、本剤の販売名を再検討することを求めたところ、申請者より「パッチテストパネル（S）」に販売名を変更するとの回答が得られたことから、これを了承した。

## III. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
5	28	承認されている。	販売されている。

## IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、本剤を承認して差し支えないと判断する。なお、原薬の成分のうち、ラノリンアルコール、 $\alpha$ -アミルシンナムアルデヒド、イソオイゲノール、ケイ皮アルデヒド、オイゲノール、ケイ皮アルコール、ヒドロキシシトロネラール、ゲラニオール、オークモス、ロジン（精製松脂）、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸ベンジル、ペルーバルサム、金チオ硫酸ナトリウム、*p*-tert-ブチルフェノールホルムアルデヒド樹脂、エポキシ樹脂、ジブチルジチオカルバミン酸亜鉛、*N*-イソプロピル-*N'*-フェニルパラフェニレンジアミン、*N*-シクロヘキシル-*N'*-フェニルパラフェニレンジアミン、*N,N'*-ジフェニルパラフェニレンジアミン、5-クロロ-2-メチル-4-

イソチアゾリン-3-オン、2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン、テトラメチルチウラムモノスルフィド及びジペンタメチレンチウラムジスルフィドは毒薬又は劇薬のいずれにも該当せず、ジフェニルグアニジン、ジエチルジチオカルバミン酸亜鉛、パラフェニレンジアミン、モルホリニルメルカプトベンゾチアゾール、*N*-シクロヘキシルベンゾチアジルスルフェンアミド、ジベンゾチアジルジスルフィド\*及びテトラメチルチウラムジスルフィドは劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]	アレルギー性皮膚疾患のアレルゲンの確認
[用法・用量]	本剤を皮膚面に貼付する。貼付2日後に本剤を剥がし、剥がしてから30分から1時間後及び1日又は2日後に反応を以下の基準により判定する。なお、必要に応じて剥がしてから3～5日後にも同様に判定する。
	－：反応なし
	＋？：紅斑のみ
	＋：紅斑＋浸潤、丘疹
	＋＋：紅斑＋浸潤＋丘疹＋小水疱
	＋＋＋：大水疱
	IR：刺激反応

---

\*情報公開時に訂正（訂正前：、テトラメチルチウラムジスルフィド及びジスルフィラムは）