

審査報告書

平成 26 年 11 月 14 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]	スクラッチダニアレルゲンエキス「トリイ」100,000 JAU/mL
[一 般 名]	なし
[申 請 者 名]	鳥居薬品株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 12 月 24 日
[剤形・含量]	1 バイアル (1 mL) 中にコナヒョウヒダニエキス (10,000 AU/mL) 0.5 mL 及びヤケヒョウヒダニエキス (10,000 AU/mL) 0.5 mL を含有する液剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 26 年 11 月 14 日

[販 売 名] スクラッチダニアレルゲンエキス「トリイ」100,000 JAU/mL

[一 般 名] なし

[申 請 者 名] 鳥居薬品株式会社

[申請年月日] 平成 25 年 12 月 24 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の室内塵ダニに対するアレルゲン検査薬としての有効性は示され、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判断する。なお、安全性については、既存のアレルゲン検査薬と同様にアナフィラキシー等に対して適切に注意喚起を行う必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、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] 診断

アレルギー性疾患のアレルゲンの確認

[用法・用量] 診断

通常乱刺（プリック）又は切皮（スクラッチ）法により皮膚面に出血しない程度に傷をつけ、本品 1 滴を滴下し、15～30 分後に膨疹径が対照の 2 倍以上又は 5 mm 以上を陽性とする。

なお、対照液はアレルゲンスクラッチエキス対照液「トリイ」を用いる。

審査報告 (1)

平成 26 年 10 月 17 日

I. 申請品目

[販 売 名]	スクラッチ標準化ダニエキス「トリイ」 (申請時)
[一 般 名]	なし
[申 請 者 名]	鳥居薬品株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 12 月 24 日
[剤形・含量]	1 バイアル (1 mL) 中にコナヒョウヒダニエキス (10,000 AU/mL) 0.5 mL 及びヤケヒョウヒダニエキス (10,000 AU/mL) 0.5 mL を含有する液剤
[申請時効能・効果]	診断 アレルギー性疾患のアレルゲンの確認
[申請時用法・用量]	診断 通常乱刺 (プリック) 又は切皮 (スクラッチ) 法により皮膚面に出血しない程度に傷をつけ、本品 1 滴を滴下し、15~30 分後に膨疹径が対照の 2 倍以上又は 5 mm 以上を陽性とする。 なお、対照液はアレルゲンスクラッチエキス対照液「トリイ」を用いる。

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

本剤は、室内塵ダニ (House dust mite、以下、「HDM」) であるコナヒョウヒダニ *Dermatophagoides farinae* (以下、「*Der far*」) 及びヤケヒョウヒダニ *Dermatophagoides pteronyssinus* (以下「*Der pte*」) から各々抽出し、調整したコナヒョウヒダニエキス (10,000 AU/mL¹) 及びヤケヒョウヒダニエキス (10,000 AU/mL) を等量混合した液剤であり、デンマーク ALK-Abelló 社 (以下、「ALK 社」) により開発された診断薬である。

アレルギー性疾患の診断に当たり、原因アレルゲンを特定するための臨床検査として、皮膚テスト、誘発テスト、血清特異的 IgE 抗体定量及びヒスタミン遊離試験等があり、このうちアレルゲンエキスを用いた皮膚テストとしては、プリック/スクラッチテストと皮内テ

¹ AU (Allergy Units) : アレルギー性疾患患者の皮膚試験に基づき米国食品医薬品局 (FDA) により設定されたアレルゲン活性単位。FDA が提供する標準品との総アレルゲン活性の相対比較 (ヒト血清を用いた ELISA 阻止試験) より各薬剤の表示値が決定される。

ストがある。プリック/スクラッチテストは、皮膚表面に傷をつけてアレルギーエキスを滴下し、I型アレルギーによる皮膚反応が誘発されるか否かにより原因アレルギーを推定する方法であり、本剤は、このテストに用いるHDMアレルギーのエキス製剤である。

アレルギー疾患において、HDMは主たる原因アレルギーの一つであり、HDMの中でも、チリダニ科ヒョウヒダニ類の*Der far*及び*Der pte*の2種が主要なアレルギーとされていることから、*Der far*及び*Der pte*を含有する皮下注射による減感作療法（以下、「SCIT」）製剤が申請者より製造販売承認申請されている。本邦において、既承認のHDMアレルギー検査薬（販売名：アレルギースクラッチエキス「トリイ」ダニ、以下、「既存HDMアレルギー検査薬」）は*Der far*からの抽出液のみを含有するものの、*Der far*及び*Der pte*それぞれの主要アレルギーである*Der f 1*²と*Der p 1*³及び*Der f 2*⁴と*Der p 2*⁵のアミノ酸配列の相同性が高く、得られるアレルギー間で交差反応性を示すことが知られていること（Cox L et al. *J Allergy Clin Immunol.* 127: S1-S55, 2010、Chruszcz M et al. *J Mol Biol.* 386: 520-530, 2009、安枝. アレルギー. 57: 807-815, 2008）から、既存HDMアレルギー検査薬を用いて*Der far*、*Der pte*又はその両方を原因アレルギーとする患者を選択できる可能性はある。しかしながら、SCITによる治療に際して、SCIT製剤と同一のアレルギーを含む診断薬を用いた検査が理論的により望ましいと考えられることから、*Der far*及び*Der pte*の両アレルギーを含有する本剤の開発が行われた。

海外において、本剤は、2014年10月現在、米国（1991年承認）、カナダ及びメキシコの3カ国で承認されている。また、ALK社が製造する本剤と同じ有効成分を含有するSCIT製剤が欧州を含む13カ国で、*Der far*エキス又は*Der pte*エキスを含む皮膚テスト用製剤が4又は5カ国で承認されている。

本邦における本剤の臨床開発は、申請者である鳥居薬品株式会社により20██年██月より開始され、今般、国内臨床試験成績に基づき、製造販売承認申請が行われた。

なお、申請者は、本剤と既存HDMアレルギー検査薬との使い分けは基本的にはなく、*Der far*及び*Der pte*の両アレルギーを含有する本剤を用いることがより望ましいと考えることから、将来的には既存HDMアレルギー検査薬は本剤に置き換えることを検討している旨を説明している。また、本剤の販売名については、医療過誤の防止等の観点により、申請時の「スクラッチ標準化ダニエキス「トリイ」」から、「スクラッチダニアレルギーエキス「トリイ」100,000 JAU/mL」⁶に変更される予定である。

² *Der far*より抽出した糞由来の主要アレルギーの一つ。

³ *Der pte*より抽出した糞由来の主要アレルギーの一つ。

⁴ *Der far*より抽出した虫体由来の主要アレルギーの一つ。

⁵ *Der pte*より抽出した虫体由来の主要アレルギーの一つ。

⁶ JAU（Japanese Allergy Units）：HDM感作陽性者（IgE Class 2以上）の皮膚試験に基づき一般社団法人日本アレルギー学会により設定された国内独自のアレルギー活性単位。*Der f 1*と*Der p 1*の合計濃度が22.2~66.7 µg/mL含まれるエキスを100,000 JAU/mLと表示することが定義されている。なお、原薬の表示量として用いられているアレルギー活性単位である1 AU/mLは10 JAU/mLに相当する。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬であるコナヒョウヒダニエキス(10,000 AU/mL)及びヤケヒョウヒダニエキス(10,000 AU/mL) (以下、「原薬」)は、培養したコナヒョウヒダニ *Dermatophagoides farinae* (以下、「*Der far*」) からグリセリンを含む水溶液で抽出した *Der f 1*、*Der f 2* 等、及び培養したヤケヒョウヒダニ *Dermatophagoides pteronyssinus* (以下、「*Der pte*」) からグリセリンを含む水溶液で抽出した *Der p 1*、*Der p 2* 等のアレルゲンを含む淡黄褐色澄明の液体であり、それぞれ、性状、含量 ()、pH、無菌、 ()、SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (以下、「SDS-PAGE」)、液体クロマトグラフィー (以下、「HPLC」) による抽出物プロファイル、紫外可視吸光スペクトルについて検討されている。

2) 製造方法

原薬は、種毎に、培養された *Der far* 及び *Der pte* を各々出発物質とし、粉碎、抽出・保存剤添加、清澄ろ過、無菌ろ過の工程により製造される。抽出・保存剤添加工程においてグリセリン、塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、液状フェノール、水酸化ナトリウム、塩酸、注射用水が用いられている。抽出・保存剤添加及び無菌ろ過工程が重要工程とされている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、pH、無菌、 (HPLC)、 (滴定終点検出法)、定量法 () が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表1のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	保存条件	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	5℃、遮光	ガラス容器 +ゴム栓	12 ヶ月
加速試験	実生産 3ロット	25℃、遮光	ガラス容器 +ゴム栓	6 ヶ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ガラス容器に入れ遮光下 2~8℃で保存するとき、12 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続予定である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方

製剤には、グリセリン、塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、液状フェノール、水酸化ナトリウム、塩酸、注射用水が添加剤として含まれており、100,000 JAU/mL 1mL 製剤（1 mL 中 *Der far* エキス 5,000 AU + *Der pte* エキス 5,000 AU）がある。

2) 製造方法

製剤は、原薬混合、清澄ろ過、無菌ろ過、充填の工程により製造される。原薬混合及び無菌ろ過工程が重要工程とされ、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（ 、 、 7）、性状（外観）、pH、不溶性異物、無菌、定量法（ 、 、 ）が設定されている。なお、審査の過程において、不溶性微粒子が製剤の規格及び試験方法に設定された。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	保存条件	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	5°C、遮光	ガラスバイアル +スポイトキャップ	18 ヶ月
加速試験	パイロット 3 ロット	25°C、遮光	ガラスバイアル +スポイトキャップ	6 ヶ月

長期保存試験の 18 ヶ月時点で、全てのロットに不溶性の沈殿物が認められたことから、製剤の有効期間は、スポイトキャップ（ブチルゴム製のゴムスポイト）付き無色ガラスバイアルに充てんし、紙箱に入れ遮光下 2~8°C で保存するとき、12 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験で認められた不溶性の沈殿物は結晶状のリンとマグネシウムを含有する物質であり、薬液に含有される元素であることから内因性の物質と判断された。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) タンパク質の管理について

機構は、原薬に含有されると考えられるアレルゲンタンパク質の管理の適切性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

Der far 及び *Der pte* に含まれるアレルゲンタンパク質として 20 種類が報告されている。そのうち糞由来の *Der f 1* 及び *Der p 1* と虫体由来の *Der f 2* 及び *Der p 2* が、ダニ抽出物中で他のアレルゲンよりも高濃度に含まれること及び患者がこれらに感作される頻度が高いことから、*Der far* 及び *Der pte* の主要アレルゲンと考えられている (Platts-Mills TAE et al. *J Allergy Clin Immunol.* 100: S1-S24, 1997、Lockey RF et al. *Allergens and Allergen Immunotherapy*, 4th Edition、安枝. アレルギー. 57: 807-815, 2008)。また、*Der pte* 製剤において主要アレルゲン量 (*Der p 1* 及び *Der p 2*) と総アレルゲン活性の間に正の相関があることも報告されている (Larenas-Linnemann D et al. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 107 : 448-458.e3, 2011)。

有効性確保の観点から、原薬では室内塵ダニ (House dust mite、以下、「HDM」) () を用いた () を規格として設定し、活性を有するタンパク質を包括して管理し、製剤では、 () である ()、()、() () 及び () の含量規格を設定し管理している。

安全性の観点からは、出発物質である *Der far* 及び *Der pte* は、医薬品の管理に準じた環境下で継代培養を行っており、使用する培地の品質や出発物質中の残留量等が管理されている。なお、HDM (*Der far* 及び *Der pte*) は自然界に存在する生物であり、その虫体や糞体に暴露された環境でヒトは生活していることから、HDM に含まれる成分の安全性を担保するための規格の設定は不要と考えており、タンパク質を含め、原薬及び製剤の品質は適切に管理されていると考える。

機構は、以上の対応に加え、主要なアレルゲンタンパク質以外のタンパク質も含めた製剤の品質プロファイルを適切に管理するため、製剤の規格にタンパク質含量を設定する必要性について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤と同じ有効成分を含有する治療用の 10,000 JAU/mL ではタンパク質含量が低いことや添加物の影響によりタンパク質含量を正確に定量できないことから、タンパク質含量を製剤の規格に設定することは困難である。一方、製剤の製造工程中の 100,000 JAU/mL 相当の中間製品のタンパク質含量の定量は可能であること、本剤と治療用の 10,000 JAU/mL 製剤は中間製品の製造工程まで共通であることから、中間製品における工程管理試験としてタンパク質含量を設定することとする。なお、中間製品以降の無菌ろ過工程の前後において、タンパク質プロファイルは変わらないことを確認しており、中間製品のタンパク質含量を工程管理試験として設定することで製剤の品質を適切に管理することは可能であると考え

機構は、以上の説明を了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、本剤とアレルゲンスクラッチエキス「トリー」ダニ（以下、「既存 HDM アレルゲン検査薬」）の力価比較に関する試験成績が提出された。

本剤及び本剤と同じ有効成分を含有する室内塵ダニ（House dust mite、以下、「HDM」）製剤が既に海外で承認されており、豊富な臨床使用経験があること、及び既存 HDM アレルゲン検査薬を用いた一般薬理試験（アレルゲンスクラッチエキス「トリー」ダニ申請資料参照）において、安全性に懸念を及ぼす作用の徴候は認められていないこと等の理由から、副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験は新たに実施されていない。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 力価測定試験 (4.2.1.1.1)

HDM アレルギー陽性ヒト血清を用いた ELISA 阻止法により、本剤及び既存 HDM アレルゲン検査薬の総アレルゲン活性が測定された。いずれも希釈濃度依存的な反応曲線が得られ、既存 HDM アレルゲン検査薬の力価を 1 としたときの本剤の力価（平均値±標準偏差）は 2.4 ± 0.1 と推定された。

申請者は、本剤は既存 HDM アレルゲン検査薬より高い力価を有することが示されたが、第Ⅲ相臨床試験において、本剤投与部位及び既存 HDM アレルゲン検査薬投与部位における皮膚反応の程度に大きな違いは認められなかったことから、*in vivo* における皮膚反応強度に影響を及ぼす差ではないと考察している。

<審査の概略>

機構は、提出されている非臨床薬理試験成績より、本剤の薬効は期待できると判断した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

プリック/スクラッチテストにおいて、本剤中のアレルゲンタンパク質が血中に吸収される可能性は低いと考えられるとの理由等から、吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験は新たに実施されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

毒性試験として、遺伝毒性試験が実施された。*in vivo* 小核試験が皮下投与により実施され、当該試験において急性毒性についても評価された。なお、本剤及び本剤と同じ有効成分を含有する HDM SCIT 製剤は既に海外で承認されており、ヒトにおける安全性プロファイルは概ね明らかにされているとの理由から、反復投与毒性試験は実施されていない。

(1) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1.1~2、4.2.3.3.2.2)

遺伝毒性について、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター培養細胞 (CHL/IU) を用いた染色体異常試験及びラットを用いた *in vivo* 小核試験が実施され、本剤は遺伝毒性を示さないと判断されている。ラット *in vivo* 小核試験における主な所見は、溶媒⁸に含まれるグリセリンに起因すると考えられる一過性の赤色尿であった。 [REDACTED]

[REDACTED]、申請者は、 [REDACTED] 本剤については、遺伝毒性について問題はないものと考察している。

<審査の概略>

機構は、提出された資料より、本剤の臨床使用に当たり毒性学的観点からは特段の問題は認められていないと考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 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>

有効性及び安全性の評価資料として、通年性アレルギー性鼻炎患者又は気管支喘息患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (205-3-1 試験<5.3.5.1.1>) の成績が提出された。

(1) 通年性アレルギー性鼻炎又は喘息患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (5.3.5.1.1 : 205-3-1 試験<20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月~ [REDACTED] 月>)

通年性アレルギー性鼻炎患者又は気管支喘息患者⁹ (目標症例数 80 例) を対象に、本剤

⁸ 52.5%グリセリン及び0.42%フェノール。

⁹ 主な選択基準：①同意取得日の満年齢が5歳以上65歳以下、②「アレルギー疾患診断・治療ガイドライン2010」に基づき、以下のいずれかの疾患として診断され、その重症度が以下に該当する患者。1) 通年性アレルギー性鼻炎：「軽症」～「最重症」、2) 喘息：現在の治療を考慮した喘息重症度の分類 (成人) において、現在の治療における患者の症状が「コントロールされた状態」、「軽症間欠型相当」、「軽症持続型相当」又は「中等症持続型相当」、3) 小児喘息：現在の治療ステップを考慮した小児気管支喘息の重症度の判断において、症状のみによる重症度 (見かけ上の重症度) が「間欠型」、「軽症持続型」又は「中等症持続型」、③スクリーニング実施日から試験薬投与日の間に、問診によって以下の症状又は治療が確認できる患者。1) 通年性アレルギー性鼻炎：通年性にアレルギー性鼻炎症状 (鼻のかゆみ・

の有効性及び安全性を検討するため、アレルゲンスクラッチエキスを「トリイ」ダニ（以下、「既存室内塵ダニ<House dust mite、以下、「HDM」>アレルゲン検査薬」）を対照とした無作為化二重盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤及び既存 HDM アレルゲン検査薬各 1 滴を無作為化された投与順序にて盲検下で、陰性対照薬¹⁰⁾ 滴を非盲検化で滴下した後、皮膚表面にプリック法¹¹⁾にて傷をつけることと設定された。

無作為化された 80 例のうち、総投与症例数 80 例全例が FAS（Full analysis set）とされ、FAS が安全性及び有効性の解析対象集団とされた。中止例は認められなかった。

有効性の主要評価項目である判定基準¹²⁾による本剤と既存 HDM アレルゲン検査薬陽性一致率は表 3 のとおりであった。本剤と既存 HDM アレルゲン検査薬の陽性一致率の両側 95%信頼区間の下限值は 92.7%であり、事前に設定した値（80%）を上回った。

副次評価項目である判定基準 1 による本剤と既存 HDM アレルゲン検査薬の陰性一致率及び診断一致率は表 3 のとおりであった。また、判定基準 2 による結果は判定基準 1 による結果と一致した。

表 3 本剤及び既存 HDM アレルゲン検査薬における判定基準 1 による判定結果

		本剤		陽性一致率	陰性一致率	診断一致率
		陽性	陰性	[95%信頼区間 ^{a)}]	[95%信頼区間 ^{a)}]	[95%信頼区間 ^{a)}]
既存 HDM アレルゲン検査薬	陽性	73	1	98.6 [92.7, 100.0] (73/74 例)	66.7 [22.3, 95.7] (4/6 例)	96.3 [89.4, 99.2] (77/80 例)
	陰性	2	4			

陽性一致率 (%) = 本剤陽性かつ既存 HDM アレルゲン検査薬陽性者数 / 既存 HDM アレルゲン検査薬陽性者数 × 100
陰性一致率 (%) = 本剤陰性かつ既存 HDM アレルゲン検査薬陰性者数 / 既存 HDM アレルゲン検査薬陰性者数 × 100
診断一致率 (%) = (本剤陽性かつ既存 HDM アレルゲン検査薬陽性者数 + 本剤陰性かつ既存 HDM アレルゲン検査薬陰性者数) / 皮膚テスト実施者数 × 100

a: Clopper-Pearson の信頼区間

有害事象（皮膚テスト実施部位及びその周辺に限定して発現した自覚症状を除く）は、2.5%（2/80 例）に認められ、認められた事象は鼻咽頭炎、紅斑各 1 例であった。いずれも軽度であり、転帰は回復であった。死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。治験薬との因果関係が否定されない有害事象（以下、「副作用」）は、1.3%（1/80 例、紅斑）に認められた。

また、皮膚テスト実施部位及びその周辺に限定して発現したアレルギー症状が評価され、投与 1 時間後から投与 48 時間後までに皮膚テスト実施部位において認められた自覚症状

くしゃみ、水性鼻漏、鼻閉）がある又は 6 ヶ月以上治療している、2) 喘息・小児喘息：喘息症状がある又は 6 ヶ月以上治療している。主な除外基準：①通年性アレルギー性鼻炎、喘息又は小児喘息の原因アレルゲンが特定されている患者。②診断用又は治療用の HDM アレルゲンを含有する薬剤を投与された経験のある患者又は HDM 特異的 IgE 抗体の測定値が判明している患者。

¹⁰⁾ アレルゲンスクラッチエキスの対照液「トリイ」。

¹¹⁾ プリック実施に際しては、出血しない程度に実施することが基準とされ、具体的には「ヤヨイランセット」の肩部分が皮膚表面に触れる程度の深さまで刺し、止めることとされた。

¹²⁾ 皮膚テストの判定基準は、プリック実施 20 分後の膨疹の長径の測定結果から判定することとされ、以下 2 つの判定基準によって判定された。判定基準 1：プリック実施 20 分後の膨疹の長径が 5 mm 以上又は陰性対照薬の 2 倍以上を陽性とする。判定基準 2：プリック実施 20 分後の膨疹の平均径（長径と短径の平均値）が 5 mm 以上又は陰性対照薬の 2 倍以上を陽性とする。なお、判定は皮膚テストの判定者 1 名により、盲検下にて実施された。

(痒み、痛み、膨疹、発赤)の有無の推移は、表4のとおりであった。投与部位における膨疹、発赤等のアレルギー反応が数日間持続する患者も認められたが、その発現割合に本剤と既存HDMアレルギー検査薬で大きな相違は認められなかった。

表4 皮膚テスト実施部位に自覚症状を有した症例数の推移

症状	時点	本剤 投与部位 (80例)	既存HDM アレルギー検査薬 投与部位 (80例)	陰性対照薬 投与部位 (80例)
痒み	投与1時間後	37 (46.3%)	40 (50.0%)	2 (2.5%)
	投与4時間後	16 (20.0%)	13 (16.3%)	1 (1.3%)
	投与24時間後	23 (28.8%)	17 (21.3%)	1 (1.3%)
	投与48時間後	14 (17.5%)	19 (23.8%)	1 (1.3%)
	後観察日	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0
痛み	投与1時間後	4 (5.0%)	5 (6.3%)	1 (1.3%)
	投与4時間後	3 (3.8%)	1 (1.3%)	0
	投与24時間後	0	0	0
	投与48時間後	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0
	後観察日	0	0	0
膨疹	投与1時間後	69 (86.3%)	70 (87.5%)	9 (11.3%)
	投与4時間後	58 (72.5%)	58 (72.5%)	5 (6.3%)
	投与24時間後	36 (45.0%)	36 (45.0%)	2 (2.5%)
	投与48時間後	22 (27.5%)	26 (32.5%)	2 (2.5%)
	後観察日	0	0	0
発赤	投与1時間後	71 (88.8%)	72 (90.0%)	14 (17.5%)
	投与4時間後	55 (68.8%)	58 (72.5%)	13 (16.3%)
	投与24時間後	50 (62.5%)	49 (61.3%)	4 (5.0%)
	投与48時間後	30 (37.5%)	29 (36.3%)	5 (6.3%)
	後観察日	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0

例数 (%)

<審査の概略>

(1) 有効性について

申請者は、第Ⅲ相臨床試験の結果を踏まえ、本剤の有効性について以下のように説明している。

第Ⅲ相臨床試験は、通年性アレルギー性鼻炎患者又は気管支喘息患者¹³を対象に、既存HDMアレルギー検査薬を対照として、皮膚テストにおける両剤の判定結果の一致性を確認することを目的に実施した。

主要評価項目である本剤と既存HDMアレルギー検査薬の陽性一致率は98.6%であり、その両側95%信頼区間の下限が、陽性一致率として臨床的に許容可能であると判断される下限値と設定した80%を上回ったことから、本剤の診断能は既存HDMアレルギー検査薬と同様であることが示された。

また、副次評価項目である本剤と既存HDMアレルギー検査薬の陰性一致率及び診断一致率[95%信頼区間]はそれぞれ66.7[22.3, 95.7]%及び96.3[89.4, 99.2]%であり、さらに投与部

¹³ 原因アレルギーが特定されている患者は除外された。

位における膨疹の長径、短径及び平均径の結果は表 5 のとおり両剤間で近似した値を示したことから、本剤と既存 HDM アレルゲン検査薬の判定結果は概ね一致することが示唆された。

表 5 本剤及び既存アレルゲン検査薬における膨疹の長径、短径及び平均径

	本剤 (80 例)	既存 HDM アレルゲン検査薬 (80 例)	相関係数
長径 ^a	11.39 ± 6.39	10.09 ± 5.36	0.665
短径 ^b	6.60 ± 2.83	6.25 ± 2.89	0.816
平均径 ^c	8.99 ± 4.44	8.17 ± 3.99	0.774

a: マーキングの内側周囲の最長部分

b: 長径に対して垂直に交わる線上の内側周囲の最長部分

c: (長径+短径) / 2

平均値 ± 標準偏差

アレルギー性疾患の診断において、下記の理由等から、アレルギー性疾患の原因アレルゲンを正確に把握するためには、一種類の検査方法では困難であり、アレルギー性疾患の診療ガイドライン（鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—2013 年版（改訂第 7 版）. 2013）等では、アレルギー性疾患の診断に当たっては、問診により症状の詳細を確認した上で、皮膚テスト、特異的 IgE 抗体検査等の各種検査を行い、総合的に判断すると記載されている。

- ・ 特異的 IgE 抗体検査は、感作されているアレルゲンに対する特異性は高いが、当該検査で陽性であったアレルゲンが必ずしもアレルギー症状を引き起こしている原因アレルゲンとは限らないこと。
- ・ 皮膚テストで陽性であった場合、アレルギー症状が引き起こされる可能性が高いアレルゲンの一つと考えられるが、皮膚テストでは類似のアレルゲンに対する交差反応性があることが知られており、特異性は特異的 IgE 抗体検査に比べ劣るため、陽性となったアレルゲンが本来治療対象とすべき原因アレルゲンではない可能性があること。

これらの状況を踏まえて、本試験では、通年性アレルギー性鼻炎又は気管支喘息の症状を有し、HDM 特異的 IgE 抗体検査陽性かつ既存 HDM アレルゲン検査薬陽性であった患者集団を確定診断例に近似する集団と考え、当該集団における本剤陽性例の割合についても検討した。その結果、*Dermatophagoides farinae*（以下、「Der far」）特異的 IgE 抗体検査陽性かつ既存 HDM アレルゲン検査薬陽性例 62 例、及び *Dermatophagoides pteronyssinus*（以下、「Der pte」）特異的 IgE 抗体検査陽性かつ既存 HDM アレルゲン検査薬陽性例 63 例のいずれの集団においても、本剤陽性例の割合は 100%（それぞれ 62/62 例及び 63/63 例）であった。

以上より、本剤の HDM アレルゲン検査薬としての有用性は示されたと考える。

次に機構は、第Ⅲ相臨床試験において本剤及び既存 HDM アレルゲン検査薬で陰性であつ

た被験者数が限られた（それぞれ5例及び6例）要因について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

第Ⅲ相臨床試験の計画時に行った国内の鼻炎又は気管支喘息患者における HDM 感作陽性率の文献調査では（鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—2013年版（改訂第7版）. 2013、足立ら. アレルギー・免疫. 13: 548-554, 2006）、感作率は全国的には50～80%、アレルギー性鼻炎患者に限定した場合には、第Ⅲ相試験を実施した関東地方では64%であったことから、通年性アレルギー性鼻炎及び気管支喘息での HDM 特異的 IgE 抗体検査による感作率を60%程度と予想した。これに対し、第Ⅲ相臨床試験における HDM 特異的 IgE 抗体検査の陽性率は、*Der pte* 78.7%、*Der far* 77.5%であった。現在開発中の HDM 舌下錠の通年性アレルギー性鼻炎及び気管支喘息を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験においても、HDM 特異的 IgE 抗体検査陽性率は、通年性アレルギー性鼻炎で *Der pte* ■■■%、*Der far* ■■■%、気管支喘息で *Der pte* ■■■%、*Der far* ■■■%と当初想定した感作率に比べて高値であった。第Ⅲ相臨床試験の計画時に調査した公表文献に記載されているデータは、少なくとも10年以上前に測定された結果であり、近年では生活環境等の変化の影響により HDM への感作率が上昇傾向にあり、近年の日本の通年性アレルギー性鼻炎又は気管支喘息の症状がある患者又は6ヵ月以上治療している患者における HDM への感作率が高くなっていることが、第Ⅲ相臨床試験において本剤及び既存 HDM アレルゲン検査薬で陰性であった被験者数が限られた一因と考える。

機構は、本剤の有効性について、以下のように考える。

第Ⅲ相臨床試験においては、本剤及び既存 HDM アレルゲン検査薬で陰性であった被験者数は限られており、本剤と既存 HDM アレルゲン検査薬の陰性一致率に関する評価には限界があるものの、主要評価項目である既存 HDM アレルゲン検査薬に対する本剤の陽性一致率（平均値 [95%信頼区間]）は98.6% [92.7, 100.0] であり、事前に規定した、陽性一致率として臨床的に許容可能であると判断される下限値である80%を上回ったことから、本剤による検査の感度は、既存 HDM アレルゲン検査薬と同程度と考えられる。

また、国内診療ガイドライン等では、アレルギー性疾患の診断や治療方針の決定、特にアナフィラキシーの発現リスクを伴う SCIT 等による治療の適切性を判断する場合には、皮膚テストのみでなく、問診、特異的 IgE 抗体検査等の結果も踏まえて原因アレルゲンを確認することが推奨されていること、既存 HDM アレルゲン検査薬を含む複数の検査結果から確定診断例に近似する集団と想定された、HDM 特異的 IgE 抗体検査陽性かつ既存 HDM アレルゲン検査薬陽性例における本剤陽性例の割合は100%であったことから、プリック/スクラッチテスト以外の他の検査や臨床所見を組み合わせることを前提として、本剤による検査についても既存 HDM アレルゲン検査薬と同様の患者選択が可能であると考える。なお、アレルゲンの確認は問診や特異的 IgE 抗体検査等の結果も総合的に勘案して行われることから、この旨を添付文書上で注意喚起する必要があると考える。

(2) 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ている。

第Ⅲ相臨床試験では、死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められず、認められた有害事象はすべて軽度であり、回復したことから、臨床上問題となる事象は認められていないと考える。また、国内における既存 HDM アレルゲン検査薬、及び海外における本剤の製造販売後の情報においても重篤な有害事象の報告はない。しかしながら、本剤はアレルゲンを成分とする薬剤であること、XXXXXXXXXXが欧州で 1984 年より販売している *Der far* エキス又は *Der pte* エキスを含む皮膚テスト用製剤 (XXXXXXXXXX¹⁴) において、2013 年 8 月 31 日までに重篤な有害事象としてアナフィラキシーショック 1 例、アナフィラキシー反応 2 例が報告されていることを踏まえると、本剤の使用によりショック、アナフィラキシー等が発現する可能性が否定できないことから、添付文書等で注意喚起する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

第Ⅲ相臨床試験において、本剤と既存 HDM アレルゲン検査薬の安全性は類似しており、本剤の安全性について既存 HDM アレルゲン検査薬を上回るリスクは示唆されていないと考える。したがって、本剤の安全対策については、ショック、アナフィラキシー等に対する注意喚起も含め、既存 HDM アレルゲン検査薬と同様の対応を講じることが適切と考える。

(3) 用法・用量について

申請者は、用法・用量の設定根拠について以下のように説明した。

本剤の濃度について、米国で HDM アレルギー性疾患患者（鼻炎又は気管支喘息）を対象に実施された、*Der far* エキス剤（10,000 AU/mL）、*Der pte* エキス剤（10,000 AU/mL）それぞれを用いたプリック法による皮膚反応の検討において、各製剤で誘発される皮膚反応の程度が陽性対照のヒスタミンと同等以上であることが示されたことを踏まえ、海外における本剤の濃度は、当該試験と同様のアレルゲン活性が得られる濃度として、本剤 10,000 AU/mL（1 mL 中 *Der far* 5,000 AU + *Der pte* 5,000 AU）と設定されている。また、本剤 10,000 AU/mL 及び既存 HDM アレルゲン検査薬における総主要アレルゲン量（平均値）はそれぞれ XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX µg/mL と大きく異なるものではなく、本剤と既存 HDM アレルゲン検査薬の総アレルゲン活性の最大反応活性は同程度であったことも踏まえ、国内第Ⅲ相試験における本剤の検討濃度は 10,000 AU/mL（1 mL 中 *Der far* 5,000 AU + *Der pte* 5,000 AU）と設定した。

また、国内第Ⅲ相試験における判定基準については、既存 HDM アレルゲン検査薬の用法・用量で設定されている判定基準を踏まえて、プリック実施 20 分後の膨疹径（長径）が

¹⁴ 本剤の XXXXXXXXXX の製品。 XXXXXXXXXX カ国で、 XXXXXXXXXX カ国で承認されている。

5 mm 以上又は陰性対照薬の 2 倍以上を陽性とするものと設定した。

国内臨床試験において、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、臨床試験における条件、及び既存薬の用法・用量で設定されている用法、判定基準等に準じて、本剤の申請用法・用量は下記のとおり設定した。

なお、国内第Ⅲ相試験では皮膚面に傷を付ける方法としてプリック法を用いたが、既存 HDM アレルゲン検査薬を含む既承認のアレルゲンエキスをを用いた皮膚テストにおいては、プリック及びスクラッチの両方法で使用が可能であることから、本剤についてもいずれの方法も用いることは可能と考えた。

[用法・用量]

診断

通常乱刺（プリック）又は切皮（スクラッチ）法により皮膚面に出血しない程度に傷をつけ、本品 1 滴を滴下し、15～30 分後に膨疹径が対照の 2 倍以上又は 5 mm 以上を陽性とする。

なお、対照液はアレルゲンスクラッチエキス対照液「トリイ」を用いる。

機構は、第Ⅲ相臨床試験において、申請用法・用量と概ね同様の投与方法及び判定基準が用いられ、本剤の有効性及び安全性が確認されていることから、本剤の用法・用量は、申請のとおり設定することは可能と判断した。

(4) 効能・効果について

機構は、本剤の有効性及び安全性は既存 HDM アレルゲン検査薬と同程度であると期待されることから、本剤の効能・効果は、申請のとおり、既存 HDM アレルゲン検査薬と同様、「診断 アレルギー性疾患のアレルゲンの確認」と設定することは可能と判断した。

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結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.1.1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤のHDMアレルギー検査薬としての有効性は示され、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。現時点でHDMアレルギー性疾患の主要な原因アレルゲンであるコナヒョウヒダニ及びヤケヒョウヒダニの両アレルゲンを含有するアレルゲン検査薬はないことから、本剤の臨床的意義はあると考える。安全性については、既存のアレルゲン検査薬と同様にアナフィラキシー等に対して適切に注意喚起を行う必要があると考える。

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 14 日

I. 申請品目

[販 売 名]	スクラッチダニアレルゲンエキス「トリイ」100,000 JAU/mL
[一 般 名]	なし
[申 請 者 名]	鳥居薬品株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 12 月 24 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) 有効性、安全性、効能・効果及び用法・用量について

本剤の有効性、安全性、効能・効果及び用法・用量について、審査報告 (1) に記載した機構の判断は、専門委員より支持された。

(2) 再審査について

本剤は、既承認室内塵ダニ（以下、「HDM」）アレルゲン検査薬（販売名：アレルゲンスクラッチエキス「トリイ」ダニ）に含まれるコナヒョウヒダニに加えて、ヤケヒョウヒダニのダニエキスを含有するものの、①コナヒョウヒダニ及びヤケヒョウヒダニそれぞれの主要アレルゲンのアミノ酸配列の相同性が高く、得られるアレルゲン間で交差反応性を示すことが知られていること、②既承認 HDM アレルゲン検査薬との陽性一致率は高く、既承認 HDM アレルゲン検査薬との使い分けは基本的にはないこと、③既承認 HDM アレルゲン検査薬を含む多数のアレルゲン検査薬がプリック／スクラッチテストに長年臨床使用されており、いずれの検査薬も安全性に関する特段の懸念は認められていないことから、医薬品としての新規性は乏しく、本剤は再審査の対象品目には該当しないと判断する。

III. 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。本剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、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]

診断

アレルギー性疾患のアレルゲンの確認

[用法・用量]

診断

通常乱刺（プリック）又は切皮（スクラッチ）法により皮膚面に出血しない程度に傷をつけ、本品 1 滴を滴下し、15～30 分後に膨疹径が対照の 2 倍以上又は 5 mm 以上を陽性とする。

なお、対照液はアレルゲンスクラッチエキス対照液「トリイ」を用いる。