アレルゲンスクラッチエキス陽性対照液
「トリイ」ヒスタミン二塩酸塩

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は，日本たばこ産業株式会社に帰属するものであり，当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

日本たばこ産業株式会社

ヒスタミン二塩酸塩

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

日本たばこ産業株式会社

目次

略号及び用語の定義一覧 3

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 4

1.5.1 アレルギー疾患の診断 4
1.5.2 ヒスタミン 4
1.5.3 JTE-350 の起源又は発見の経緯 4
1.5.4 JTE-350 の開発の経緯 5
1.5.5 品質に関する試験 5
1.5.6 非臨床試験の概略 5
1.5.6.1 薬理試験 6
1.5.6.2 薬物動態試験 6
1.5.6.3 毒性試験 6
1.5.7 臨床試験の概略 7
1.5.7.1 臨床開発計画 7
1.5.7.2 JTE-350 第 III 相臨床試験 7
1.5.8 医療上の有用性 8
1.5.9 医薬品製造販売承認申請 8
1.5.9.1 販売名 8
1.5.9.2 効能又は効果 8
1.5.9.3 用法及び用量 8
1.5.10 参考文献 8

略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
ALK 社	ALK-Abelló A/S（デンマークに本社を置く製薬会社）
BID	1 日 2 回（bis in die）
IgE	免疫グロブリン E（immunoglobulin E）
JT	日本たばこ産業株式会社
LD_{50}	50%致死量（50% lethal dose）
SPT	皮膚プリックテスト（skin prick test）
鳥居薬品	鳥居薬品株式会社
皮膚テスト	皮膚表面に傷をつけてアレルゲンエキスによる I 型アレルギーを皮膚反応で確認するテスト
スクラッチ	皮膚テスト実施時の傷のつけ方：切皮
プリック	皮膚テスト実施時の傷のつけ方：穿刺又は乱刺

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 アレルギー疾患の診断

アレルギー疾患の診断は，主に患者家族の特性，疾病素因及びアレルゲンへの曝露歴とその後のアレルギー症状（鼻炎，結膜炎，喘息など）に関する詳細な記録をもとに行われている。個々の患者の症状を誘発する感作アレルゲンを特定するためには，血中の特異的免疫グロブリン E（immunoglobulin E：IgE）の量を測定することに加え，注意深く選択した複数のアレルゲンを患者に曝露し，患者の示す反応を観察する必要がある。その一つの診断方法として，各種アレルゲンを用いた皮膚テスト（プリック／スクラッチテスト）が開発され，アレルギー疾患の診断に使用されている。

皮膚テストによるアレルギー疾患の診断は 1920 年代から行われており，これまでの長年の臨床経験から，皮膚テスト実施により，感作アレルゲンを特定した的確な治療が可能となった。様々なアレルゲンを用いて皮膚テストを実施すると，患者が感作しているアレルゲンに反応し，膨疹や紅斑などの皮膚反応が起こることで感作アレルゲンを特定することができる。

このように，アレルゲンを用いた皮膚テストを実施することで感作アレルゲンの特定が可能になるが，アレルギー反応の有無を正しく評価するためには，アレルギー反応の陽性対照薬が必要となる。アレルギー反応は以下に述べるように，皮膚組織に存在する肥満細胞などの炎症性細胞からヒスタミン等が遊離することによって誘発されることから，陽性対照薬としてヒスタミンを含む製剤が用いられる。

1.5.2 ヒスタミン

ヒスタミンは生体内に広く分布する活性アミンであり，肥満細胞や好塩基球で産生され，これらの細胞内の顆粒中に貯蔵されている [1)]。これらの細胞は，アレルゲン及びアレルゲン特異的 IgE 抗体と相互作用することにより脱顆粒を起こし，様々な生理活性物質を放出する [2)]ことで即時型のアレルギー反応（I 型アレルギー反応）を誘発する。

I 型アレルギー反応では，ヒスタミンは主要なメディエーターとして作用し，血管を拡張させると共に血管透過性を亢進させる [3), 4)]。ヒスタミンを皮膚組織内に投与した場合，I 型アレルギー反応の典型的な所見である膨疹と紅斑が誘発される。これらの反応は投与 10～20 分後に現れ，その後 30 分以内に徐々に消失する [5)]。ヒスタミンは，化学的・生物学的特性が明らかな化合物であることから，皮膚テスト実施時の最適な陽性対照として選択されている [6), 7), 8)]。

1.5.3 JTE-350 の起源又は発見の経緯

今般開発を行った JTE-350 は ALK-Abelló A/S（以下，ALK 社）からの導入品であり，ヒスタミン二塩酸塩を有効成分とする，アレルギー診断を行う際の皮膚反応の陽性対照用製剤である。ALK 社はデンマークに本社を置くアレルギー領域に特化した製薬会社であり，アレルギー疾患の治療，予防及び診断に関わる研究開発を行うと共に，アレルギー疾患の治療薬及び診断薬の製造販売を行っており，本剤は 2014 年 7 月現在，欧州及び中国の 18 ヵ国で承認されている。

1.5.4 JTE-350 の開発の経緯

欧米諸国においては，ヒスタミン二塩酸塩 10 mg/mL 製剤が安定供給され，その皮膚反応は，再現性が高く，陽性対照用製剤として信頼できる結果が得られている [9]。しかしながら，国内においては医師が個々に試薬よりヒスタミン二塩酸塩溶液を調製して使用しているのが現状であり，そのため，溶液調製の煩雑さや，調製方法が異なることによる反応性の違い及び溶液の安定性が問題となっている。また，ガイドライン [7,8] で推奨されているにも関わらず，未承認薬であるため，使用時の手続きが煩雑であることも問題となっている。このような状況から，臨床医よりヒスタミン二塩酸塩溶液の製品化の要望が強くあり，一般社団法人日本アレルギー学会及び日本小児アレルギー学会から厚生労働省に医療上の必要性が高い医薬品として要望書が提出された。その結果，2012 年 4 月 6 日付医政研発 0406 第 2 号，薬食審査発 0406 第 2 号厚生労働省医政局研究開発振興課長，医薬食品局審査管理課長の連名通知により，ヒスタミン二塩酸塩は成人及び小児を対象としたアレルギー皮膚テスト実施時の陽性対照薬として，未承認薬の開発企業の募集が行われた。

このヒスタミン二塩酸塩の開発企業募集に対し，日本たばこ産業株式会社（以下，JT）及び鳥居薬品株式会社（以下，鳥居薬品）は，共同にて開発することを 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に厚生労働省医政局研究開発振興課及び医薬食品局審査管理課に申し出た。その後，JT 及び鳥居薬品の日本における独占開発権及び商業化権の契約を ALK 社と締結し，今般の開発に至った。なお，本剤は JT 及び鳥居薬品の共同開発品であり，鳥居薬品は臨床試験を実施し，JT は品質試験の実施及び医薬品製造販売承認申請を行うこととした。また，本剤の販売は鳥居薬品で行う予定である。

本剤の開発の経緯図を図 1 に示した。

1.5.5 品質に関する試験

ヒスタミン二塩酸塩の原薬及び製剤の規格及び試験方法の検討並びにそれらの品質試験は，それぞれ，[redacted] 及び ALK 社にて実施され，その成績に基づき欧州で承認された規格及び試験方法を国内の記載要領に従って整備した。なお，製剤の確認試験は，JT にて検討し規格及び試験方法に追加した。

ヒスタミン二塩酸塩の原薬及び製剤の安定性試験は，ICH ガイドラインに従い，ALK 社にて実施された。なお，光安定性試験に関しては，「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成 9 年 5 月 28 日　薬審第 422 号）に従い，JT にて実施した。原薬の貯法及びリテスト期間は，長期保存試験（5°C）及び加速試験（25°C/60%RH）の成績から，冷蔵保存（2～8°C），36 ヵ月と設定した。また，製剤の貯法及び有効期間は，長期保存試験（5°C）及び加速試験（25°C）の成績から，冷蔵保存（2～8°C），36 ヵ月と設定した。

1.5.6 非臨床試験の概略

ヒスタミン二塩酸塩は皮膚テスト実施時の陽性対照としての用途が確立されており，医療現場においてその有効性，忍容性及び安全性は確認されている。また，ヒスタミンはその機能が長年にわたって十分に研究された既知の生理活性物質であり，今日実施される非臨床試験から新たな情報が提供されるとは考えられない。これらのことより，今回の申請は，新たな非臨床試験は実

施せず，ヒスタミン及びヒスタミン二塩酸塩の非臨床試験に関する成書及び公表論文を利用して評価を行った。なお，[redacted]については，20[redacted] 年[redacted] 月の医薬品[redacted]相談において医薬品医療機器総合機構の確認を得ている。

1.5.6.1 薬理試験

ヒスタミンはその機能が長年にわたって十分研究された既知の生理活性物質である。また，本申請書に記載するヒスタミン二塩酸塩（及び添加剤）は，皮膚テスト実施時の陽性対照としての用途が確立されており，有効性，忍容性及び安全性が確認されている。

これらのことから，非臨床試験を実施することにより新たな情報が提供されるとは考えられないため，薬効薬理試験及び安全性薬理試験は実施していない。

1.5.6.1.1 効力を裏付ける試験

効力を裏付けるヒスタミンの薬理作用については，成書及び公表論文において以下のとおり報告されている。

ヒスタミンは肥満細胞に貯蔵される顆粒内メディエーターの一つであり [1)]，肥満細胞の表面でアレルゲン及びアレルゲン特異的 IgE 抗体が相互作用することで放出され [2)]，それが即時型のアレルギー反応の主な原因となる。

ヒスタミンは血管平滑筋細胞及び血管内皮細胞に作用し，血管の拡張性及び透過性を亢進させる [3), 4)]。その結果，浮腫，潮紅，血圧低下などを誘発する。

ヒスタミンが皮下注射された場合には，三重反応と呼ばれる特徴的な現象が引き起こされる。この現象は，(1) 数秒以内に注射部位周辺数ミリメートルに拡大し，数分で最大に達する局所性赤色斑，(2) 元の赤色斑から 1 cm ほど緩やかに拡大する，より鮮やかな潮紅すなわち発赤，(3) 1，2 分で識別でき注射部位の元の小さな赤色斑と同じ部位に現れる膨疹から構成される。赤色斑はヒスタミンの直接的な血管拡張効果，発赤は血管拡張を間接的に引き起こすヒスタミン誘発性の軸索反射刺激，膨疹はヒスタミンの浮腫誘発によって起こる。これらの生理作用は，ヒスタミン H_1 受容体及び H_2 受容体を介して発現することが知られている [10)]。

1.5.6.2 薬物動態試験

ヒスタミンの薬物動態については成書及び公表論文に詳しく記載されている。このことから新たな非臨床薬物動態試験は実施せず，成書及び公表論文に基づいて本剤の薬物動態を評価した。

ヒスタミンはほぼすべての哺乳動物の組織内で日常的に生成されている内因性物質であり，一般的にヒスタミンの皮膚中濃度は高い。また，ヒスタミンは未変化体又はその代謝物として速やかに尿中へ排泄される [11)]。したがって，皮膚テストにより表皮層に取り込まれるごく微量のヒスタミンは内因性ヒスタミンの体内動態にほとんど影響しないと考えられた。

1.5.6.3 毒性試験

本剤の承認申請区分上，毒性に関する資料は不要であるため，非臨床毒性試験は実施していない。

なお，試薬として販売されているヒスタミン二塩酸塩の製品安全データシート[12]から抜粋した急性毒性情報及び公表論文[13]から得られた亜急性毒性情報を記載した。

急性毒性試験における 50%致死量（LD_{50}）は，マウスの経口投与で 2534 mg/kg，腹腔内投与で 184 mg/kg 及び静脈内投与で 370 mg/kg，ラットの腹腔内投与で 1550 mg/kg，モルモットの皮下投与で 1250 μg/kg，静脈内投与で 290 μg/kg 及び腹腔内投与で 4602 μg/kg であった。また，ラットを用いた 28 日間反復皮下投与毒性試験（投与量：0.5, 5, 100 mg/kg BID）における無影響量は 0.5 mg/kg BID（1 mg/kg/day），無毒性量は 5 mg/kg BID（10 mg/kg/day）であった。

1.5.7 臨床試験の概略

1.5.7.1 臨床開発計画

[redacted]は，独立行政法人医薬品医療機器総合機構と 20[redacted] 年[redacted] 月に医薬品[redacted]相談を行い，その助言を踏まえて実施した。

なお，第 III 相臨床試験（JTE-350 第 III 相臨床試験，治験実施計画書番号：350-3-1）1 試験のデータをもって，本剤の製造販売承認申請を行った。理由は以下の通りである。

ヒスタミン二塩酸塩 10 mg/mL 溶液は，欧米諸国にて古くから皮膚テスト実施時の陽性対照薬として承認され，使用されている。また，ガイドラインによると[7,8]，国内においては，陽性対照としてヒスタミン二塩酸塩 10 mg/mL 溶液を用いて皮膚テストを行うとある。したがって，ヒスタミン二塩酸塩 10 mg/mL 溶液は，有効性，忍容性及び安全性が認められた皮膚テスト実施時の陽性対照薬として，成人，小児共に世界的に医療現場にて汎用されている。

なお，皮膚テスト（プリックテスト）で皮内に取り込まれる液量は約 0.003 μL[14]であり，ヒスタミン二塩酸塩 10 mg/mL 溶液の表皮層に取り込まれるヒスタミン量はフリー体換算値として約 0.018 μg と，生体中に存在し分泌されるヒスタミン量に比べてもごく微量である。よって，仮に皮膚テスト実施時に投与するヒスタミン全量が全身に取り込まれたとしても，何らかの全身作用又は不可逆性作用を及ぼす可能性は低いと考える。

以上より，安全性の観点から，大規模試験での評価は必要ないと判断し，有効性の評価を目的とした臨床試験 1 試験のみ行うこととした。

1.5.7.2 JTE-350 第 III 相臨床試験

JTE-350 第 III 相臨床試験（治験実施計画書番号：350-3-1）を実施した。治験の目的は，健康成人志願者を対象として，JTE-350 による皮膚プリックテスト（skin prick test：SPT）を実施し，陽性対照薬としての妥当性を確認することである。

SPT を実施した被験者 30 例中，JTE-350 の膨疹の平均径（長径と短径の平均値）はすべて 3 mm 以上であり，その陽性率は 100%であった（表 1）。

表 1　JTE-350 の膨疹（平均径）の陽性率

n = 30

陽性 被験者数	陽性率 （%）	両側 95%信頼区間	
		下限値	上限値
30	100	88.4	100.0

陽性：膨疹の平均径が 3 mm 以上
FAS 解析対象集団
Source: CTD5.3.5.1-1 表 11.4-1

なお，本試験では，死亡，重篤を含む有害事象を発現した被験者は認められなかった。

1.5.8 医療上の有用性

JTE-350 は ALK 社が欧州等で販売している Soluprick® Positive control と同一であり，ヒスタミン二塩酸塩を有効成分とするアレルギー診断を行う際の皮膚反応の陽性対照用製剤である。

本剤は希釈調製が不要であり，調製者による反応性の違いや溶液の安定性が問題になることはない。また，本剤のヒスタミン二塩酸塩の濃度は皮膚反応の再現性が高いと報告されている 10 mg/mL であり [9]，第 III 相臨床試験の結果，陽性反応も良好かつ副作用は 1 例も認められなかった。

以上, 本剤は皮膚テスト実施時に簡便に使用でき, 再現性が高い陽性対照薬として期待される。

1.5.9 医薬品製造販売承認申請

以上のことから, JTE-350 の皮膚テスト実施時の陽性対照薬としての有効性及び安全性が検証できたと判断し，以下の内容で製造販売承認申請を行うこととした。

1.5.9.1 販売名

アレルゲンスクラッチエキス陽性対照液「トリイ」ヒスタミン二塩酸塩

1.5.9.2 効能又は効果

診断

アレルゲンによる皮膚反応の陽性対照

1.5.9.3 用法及び用量

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，本剤 1 滴を滴下し，アレルゲン検査時の陽性対照とする。

1.5.10 参考文献

1) Douglas WW. Histamine and 5-hydroxytryptamine (serotonin) and their antagonists. In: Gilman AG, Goodman LS, Rail TW, Murad F, editors. Goodman and Gilman’s the pharmacological basis of therapeutics. 7th ed. Macmillan Publishing Company; 1985. p. 605-38.（CTD4.3-1）

2) Ishizaka T, Ishizaka K. Triggering of histamine release from rat mast cells by divalent antibodies against IgE-receptors. J Immunol. 1978 Mar;120(3):800-5.（CTD4.3-2）
3) Jin H, Koyama T, Hatanaka Y, Akiyama S, Takayama F, Kawasaki H. Histamine-induced vasodilation and vasoconstriction in the mesenteric resistance artery of the rat. Eur J Pharmacol. 2006 Jan 4;529(1-3):136-44.（CTD4.3-3）
4) Clough GF, Bennett AR, Church MK. Effects of H_1 antagonists on the cutaneous vascular response to histamine and bradykinin: a study using scanning laser Doppler imaging. Br J Dermatol. 1998 May;138(5):806-14.（CTD4.3-4）
5) The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Soluprick® Positive control, 10 mg/mL, Solution for skin-prick test (histamine dihydrochloride), Soluprick® Negative control, Solution for skin-prick test. UKPAR. PL 10085/0019.（CTD5.4-4）
6) Dreborg S. The skin prick test: methodological studies and clinical applications. Linköping University Medical Dissertations No. 239. Linköping; 1987.（CTD5.4-1）
7) 日本ラテックスアレルギー研究会ラテックスアレルギー安全対策ガイドライン作成委員会. ラテックスアレルギー安全対策ガイドライン 2013. 協和企画. 2013.（CTD5.4-2）
8) 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会. 食物アレルギー診療ガイドライン 2012. 協和企画. 2011.（CTD5.4-3）
9) Taudorf E, Malling HJ, Laursen LC, Lanner A, Weeke B. Reproducibility of histamine skin prick test: inter- and intravariation using histamine dihydrochloride 1, 5, and 10 mg/ml. Allergy. 1985 Jul;40(5):344-9.（CTD3.3-4）
10) Owen DA, Poy E, Woodward DF, Daniel D. Evaluation of the role of Histamine H_1- and H_2-receptors in cutaneous inflammation in the guinea-pig produced by histamine and mast cell degranulation. Br J Pharmacol. 1980 Aug;69(4):615-23.（CTD4.3-5）
11) Skidgel RA, Kaplan AP, Erdös EG. Histamine, bradykinin, and their antagonists. In: Brunton LL, editor. Goodman & Gilman’s the pharmacological basis of therapeutics. 12th ed. McGraw-Hill; 2011. p. 911-35.（CTD4.3-8）
12) ナカライテスク株式会社. ヒスタミン二塩酸塩　製品安全データシート. 1999 年 2 月 22 日作成.（CTD4.3-10）
13) Karavodin L, Jensen R, Sarno M, Gehlsen K. Toxicology and toxicokinetics of acute and subchronic administration of histamine dihydrochloride in rats. Drug Chem Toxicol. 2003 Feb;26(1):35-49.（CTD4.3-11）
14) Bernstein IL. Proceedings of the task force on guidelines for standardizing old and new technologies used for the diagnosis and treatment of allergic diseases. J Allergy Clin Immunol. 1988 Sep;82(3 Pt 2):487-526.（CTD4.3-15）



図 1　開発の経緯図

ヒスタミン二塩酸塩

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
1.6 外国における使用状況等に関する資料

日本たばこ産業株式会社

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 3
1.6.1 外国における承認状況 3
1.6.2 欧州製品概要 3
1.6.3 欧州製品概要翻訳版 3

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における承認状況

本剤は，アレルギー診断を行う際の皮膚反応の陽性対照用製剤（製品名：Soluprick® Positive control）として，2014 年 7 月現在，欧州及び中国の 18 ヵ国で承認されている。その承認状況を表 1 に示した。

表 1　Soluprick® Positive control の承認状況

国名	承認日
スイス	1985/09/27
デンマーク	1988/03/23
フィンランド	1990/10/24
スウェーデン	1990/12/07
スロバキア	1992/08/17
チェコ	1992/08/17
オランダ	1999/03/12
ドイツ	2000/05/17
アイスランド	2006/02/13
ルクセンブルク	2006/03/10
ポルトガル	2006/03/13
ノルウェー	2006/04/18
アイルランド	2006/04/28
オーストリア	2007/02/05
フランス	2009/01/07
中国	2010/03/14
イギリス	2011/06/23
ベルギー	2014/03/14

Soluprick® Positive control のヒスタミン二塩酸塩の濃度はいずれも 10 mg/mL

1.6.2 欧州製品概要

欧州で承認されている製品概要を，別添資料 1 に示した。

1.6.3 欧州製品概要翻訳版

欧州で承認されている製品概要の和訳を，別添資料 2 に示した。

1.3.1 Summary of Product Characteristics (English)

SUMMARY OF PRODUCT CHARATERISTICS (SPC)

Soluprick Positive control
Soluprick Negative control

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Soluprick Positive control, 10 mg/ml, Solution for skin-prick test
Soluprick Negative control, Solution for skin-prick test

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Soluprick Positive control: Histamine dihydrochloride 10 mg/ml.

Soluprick Negative control: No active ingredient.

For a full list of excipients, see section 6.1

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for skin-prick test.
A clear aqueous solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications
This medicinal product is for diagnostic use only.

Positive and negative control of skin prick tests for diagnosis of specific IgE-mediated allergy.

4.2 Posology and method of administration
A skin prick test (SPT) is performed by administering a drop of the product on the surface of the skin. The skin is penetrated using a lancet. The skin prick test may be perfomed on the volar side of the forearm or on the back.
Soluprick Positive control (Histamine dihydrochloride 10 mg/ml) is applied as reference to evaluate the general reactivity of the skin prick test, and Soluprick Negative control is applied to evaluate unspecific reactions.

Skin prick testing should be performed by experienced personnel

Instructions for use

- The skin prick test is normally performed on the volar side of the forearm. Alternatively the test may be performed on the back of the patient.
- The skin must be dry and clean. It is recommended to wash the test area with an alcoholic solution.
- Each test solution and the Positive and the Negative control are applied in droplets on the skin placed with a distance of more than 1.5 cm. The forearm should be at rest. Apply the Positive and the Negative control at last.
- The superficial layer of the skin is pierced through the droplet perpendicular to the skin using a 1 mm tip standardized lancet. A new lancet must be used for each allergen.
- Apply a slight, constant pressure for approximately 1 second. Draw the lancet straight back.
- Surplus allergen extract is removed with a tissue. It is important to avoid contamination between the allergens.
- The reactions are read after 15 minutes.
- A positive reaction is a wheal with or without erythema.
- The result may be transferred to a test form as follows: Mark the contour of the actual wheal. Transfer the result to the test form with the adhesive side of transparent tape, whereafter the reaction can be read on graph paper.
- A wheal with a diameter of at least 3 mm is considered to be a positive reaction.
- For the negative control no reaction is expected. In case of a positive reaction with the negative control the skin prick test in general must be regarded as not reliable.

4.3 Contraindications

Acute or chronic atopic dermatitis in the area used for testing.

Soluprick Positive and Negative Controls are contraindicated if the patient is hypersensitive to phenol or any other excipient in Soluprick Positive and Negative Controls

4.4 Special warnings and precautions for use

Caution should be carried out if the patient is suffering from one or more of the following conditions: Any diseases seriously affecting the patient's general condition, skin lesions in the area used for testing, dermatographism, dermatitis and eczema in active stage in the area used for testing (test should be postponed). These conditions may influence the interpretation of the test outcome.

In case of axillary lymph node dissection, it is preferable to perform the skin tests on the opposite arm.

In extremely rare cases systemic allergic reactions may occur after skin prick testing with active allergen extracts.
For skin prick tests with active allergen performed concomitantly with Soluprick Positive and Negative Control, an emergency kit with a ready for use adrenaline syringe must always be available.
The concomitant use of beta-blocking agents may influence efficiency of anti-anaphylactic treatment (e.g. adrenaline).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Concomitant treatment with antiallergic symptomatics may affect the result of the test.

It is recommended that patients who are going to have a skin prick test performed discontinue treatment with:

Therapeutic agent	Interval between last given dose and SPT
Short-acting antihistamines	2-3 days
Long-acting antihistamines	8 weeks
Hydroxyzine	2 weeks
Ketotifen	2 weeks
Tricyclic antidepressants	2 weeks
Local application of potent steroid ointment	2-3 weeks

Corticosteroids in doses lower than 30 mg of prednisone/prednisolone per day for up to one week do not reduce the response of the skin prick test.

Long-term treatement with oral low dose glucocorticoids (doses lower than 10 mg of prednisolone per day) need not be discontinued prior to the skin prick test. Locally applied steroid drugs must be avoided in the area use for testing 2-3 weeks prior to the test.

4.6 Pregnancy and lactation

The risk of performing skin prick test during pregnancy must be carefully evaluated together with the patient in order to identify the specific clinical need for identifying the trigger allergen during the period of pregnancy. Skin prick testing with Soluprick® Positive and Negative Controls may be performed during lactation.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Soluprick Positive and Negative Controls have no influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Soluprick Positive control (histamine dihydrochloride) will cause a local reaction with development of wheal and erythema with local itching after the test. In some cases a slight pain may appear. (See Section 4.2).

Administration site reactions:

MedDRA SOC	***Frequency***
General disorders and administration site conditions	***Common (≥1/100 to <1/10): Pain***

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

No event of overdose is reported upon correct usage. Undesirable effects, in the form of exaggerated pharmacological effects, can be caused by wrong administration.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.0

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Tests for allergic diseases.
ATC code: V 04 CL

Soluprick Positive control: Histamine will cause an imitation of the local allergic reaction within 10-20 minutes, characterized by development of a wheal and erythema. The wheals and erythema are caused by the vaso-active effect of histamine.

5.2 Pharmacokinetic properties

Soluprick Positive control is applied epicutaneously to obtain a local reaction. Soluprick Negative control is used to evaluate unspecific reactions. The amount of solution applied epicutaneously at skin prick testing corresponds to 3 x 10-3 µl.

5.3 Preclinical safety data

No non-clinical studies have been carried out.
Many years of clinical experience with the compounds used in the formulation confirms an acceptable level of safety in the amounts administered to the patient.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Phenol
Sodium dihydrogen phosphate dihydrate
Disodium phosphate dihydrate
Sodium chloride
Glycerol
Water for injections

Sodium hydroxide or hydrochloric acid (for pH adjustment)

6.2 Incompatibilities
Not applicable.

6.3 Shelf life
3 years.
6 months after first opening of the vial.

6.4 Special precautions for storage
Store in a refrigerator (2°C - 8°C).

6.5 Nature and contents of container
2 ml solution in a clear type I glass vial closed with a bromobutyl rubber stopper and a propylene screw cap.

6.6 Special precautions for disposal and other handling
No special requirements.
Any unused products or waste material should be disposed in accordance with local regulations.

7. MARKETING AUTHORIZATION HOLDER

ALK-Abelló A/S
Bøge Allé 6-8
DK-2970 Hørsholm
Denmark

8. MARKETING AUTHORIZATION NUMBER

Soluprick Positive control:
Soluprick Negative control:

9. DATE OF FIRST AUTHORIZATION/RENEWAL OF AUTHORIZATION

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

1.3.1　製品概要（英語版）

製品概要（SPC）
Soluprick Positive control
Soluprick Negative control

1　医薬品名

Soluprick Positive control，10 mg/ml，皮膚プリックテスト溶液

Soluprick Negative control，皮膚プリックテスト溶液

2　成分及び含量

Soluprick Positive control：ヒスタミン二塩酸塩 10 mg/ml

Soluprick Negative control：有効成分なし

添加物の一覧表については 6.1 を参照のこと。

3　剤形

皮膚プリックテスト溶液

透明な水溶液

4　臨床的特性

4.1　効能・効果

本剤は診断用である。

特異的 IgE 依存型アレルギーの診断を目的とした皮膚プリックテストの陽性及び陰性対照。

4.2　用法・用量

皮膚プリックテスト（SPT）は，本品 1 滴を皮膚表面に滴下して実施する。

皮膚表面にランセットを用いて傷をつける。皮膚プリックテストは前腕屈側部又は背部で実施する。

Soluprick Positive control（ヒスタミン二塩酸塩 10 mg/ml）は皮膚プリックテストの一般的反応を評価するための参照として適用され，Soluprick Negative control は非特異反応を評価するために適用される。

皮膚プリックテストは経験豊富な者が実施すること。

使用方法

- 皮膚プリックテストは，通常，前腕屈側部で実施する。患者の背部での実施も可能である。

- 皮膚は乾燥して清潔な状態であること。テスト実施部位をアルコール溶液で洗浄することが推奨される。
- 各アレルゲンエキス並びに Positive control 及び Negative control は，1.5 cm 以上離して皮膚に滴下する。前腕は静止させておくこと。Positive control 及び Negative control は最後に滴下する。
- 皮膚の上層を，先端が 1 mm の標準的なランセットを用いて，液滴の上から皮膚に垂直に刺す。各アレルゲンにつき，新しいランセットを使用すること。
- ランセットは，約 1 秒間，軽く一定の圧力を加えて刺し，まっすぐに引き抜く。
- アレルゲンが混交しないようにすることが重要であるため，余分なアレルゲンエキスをティッシュで拭き取る。
- 15 分後の反応を確認する。
- 陽性反応では紅斑を伴った又は紅斑なしの膨疹が認められる。
- 結果は次のように試験用紙に移すことができる。実際の膨疹の輪郭に印をつけ，結果を透明テープの粘着面で試験用紙に移したのち，反応をグラフ用紙上で読み取る。
- 3 mm 以上の膨疹は陽性反応と考えられる。
- 陰性対照では，反応を示さないことが予想される。陰性対照を用いて陽性反応が認められた場合は，一般に当該皮膚プリックテストは信頼できないとみなされる。

4.3 禁忌

テスト実施部位の急性又は慢性アトピー性皮膚炎

Soluprick Positive Control 及び Negative Control 中のフェノール又はその他の添加物に対して過敏な患者において，Soluprick Positive Control 及び Negative Control は禁忌である。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

患者が次の疾患の 1 つ以上を患っている場合は注意すること：全身症状を有する疾患，テスト実施部位の皮膚病変，テスト実施部位の活動期の皮膚描記症，皮膚炎，湿疹（テストを延期すること）。これらの疾患はテスト結果の解釈に影響を及ぼす可能性がある。

腋窩リンパ節郭清の場合は，反対側の腕を用いて皮膚テストを実施するのが望ましい。

非常にまれではあるが，活性アレルゲンエキスを用いた皮膚プリックテスト後に全身性アレルギー反応が発現する場合がある。

Soluprick Positive Control 及び Negative Control を併用して実施する活性アレルゲンでの皮膚プリックテストでは，既にアドレナリンが充填されている注射器を常備しておくこと。β 遮断薬の併用はアナフィラキシー治療（アドレナリン等）に影響を及ぼす可能性がある。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

アレルギー症状を抑える薬剤の併用は，テストの結果に影響を与える可能性がある。

皮膚プリックテストを受ける患者は以下の治療を中止することが推奨される。

治療薬	最終投与から SPT までの間隔
短時間作用型抗ヒスタミン薬	2～3 日
長時間作用型抗ヒスタミン薬	8 週
ヒドロキシジン	2 週
ケトチフェン	2 週
三環系抗うつ薬	2 週
強力なステロイド軟膏の局所投与	2～3 週

プレドニゾン／プレドニゾロン 30 mg／日以下のコルチコステロイドの使用が 1 週間以内であれば，薬剤により皮膚プリックテストの反応が減弱されることはない。

低用量の経口グルココルチコイド（プレドニゾロン 10 mg／日以下）を長期間服用している場合，皮膚プリックテスト実施前に当該薬剤の使用を中止する必要はない。ステロイド剤を局所的に使用している場合は，テスト部位への使用をテスト実施の 2～3 週間前に中止すること。

4.6 妊婦及び授乳婦

妊娠中に皮膚プリックテストを実施することのリスクを患者とともに慎重に評価し，妊娠期間中のアレルゲンを同定する臨床的必要性を明確にしなければならない。Soluprick® Positive Control 及び Negative Control を用いた皮膚プリックテストは授乳期間中に実施してもよい。

4.7 自動車運転又は機械操作に及ぼす影響

Soluprick Positive Control 及び Negative Control は，自動車運転又は機械操作に影響を及ぼすことはない。

4.8 望ましくない事象

Soluprick Positive control（ヒスタミン二塩酸塩）はテスト後に局所反応（局所そう痒感を伴う膨疹及び紅斑の発現）を引き起こす。症例によっては，軽微な疼痛が現れる可能性もある（4.2 を参照）。

投与部位反応：

MedDRA SOC	*頻度*
一般・全身障害および投与部位の状態	*よくみられる（≥1/100～<1/10）：疼痛*

副作用の疑いの報告

本剤承認後において副作用の疑いについて報告することは重要である。この報告により本剤のベネフィット／リスクバランスを継続的にモニタリングすることが可能となる。医療従事者は，Appendix V に記載されている各国の報告システムを通じて副作用の疑いのすべてを報告するよう求められる。

4.9 過量投与

正しい使用での過量投与の事象は報告されていない。過度の薬理作用といった望ましくない事象は，誤った投与方法によって引き起こされる。

5 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効群：アレルギー疾患用テスト

ATC コード：V 04 CL

Soluprick Positive control : ヒスタミンは，10～20 分以内に膨疹及び紅斑の発現を特徴とする局所アレルギー反応を誘発する。膨疹及び紅斑はヒスタミンの血管作動性によって引き起こされる。

5.2 薬物動態学的特性

Soluprick Positive control は局所反応を得るために皮膚上に滴下される。Soluprick Negative control は非特異反応を評価する目的で用いられる。皮膚プリックテストで皮膚に取り込まれる溶液の量は 3×10^{-3} µl に相当する。

5.3 非臨床安全性データ

非臨床試験は実施されていない。

本製剤に使用される化合物の長年の臨床経験から，患者に投与される用量での安全性が受容可能レベルであることが確認されている。

6 製剤特性

6.1 添加物一覧

フェノール

リン酸二水素ナトリウム二水和物

リン酸二ナトリウム二水和物

塩化ナトリウム

グリセリン

注射用水

水酸化ナトリウム又は塩酸（pH 調整用）

6.2 配合禁忌

該当しない

6.3 有効期限

3 年間

バイアル開封後：6 ヵ月間

6.4 保存上の特別な注意

冷蔵保存（2～8°C）すること

6.5 容器の性質及び内容

ブロモブチルゴム製ストッパー及びプロピレンスクリューキャップ付きの透明な I 型ガラスバイアルに 2 ml 溶液を含有。

6.6 廃棄／その他取扱上の特別な注意

特別な要件はない。

未使用の製品及び廃棄物は地域の規制にしたがって廃棄すること。

7 製造販売業者

ALK-Abelló A/S

Bøge Allé 6-8

DK-2970 Hørsholm

Denmark

8 販売承認番号

Soluprick Positive control：

Soluprick Negative control：

9 初回承認日／承認更新日

10 本文改定日

ヒスタミン二塩酸塩

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
1.7 同種同効品一覧表

日本たばこ産業株式会社

目次

1.7 同種同効品一覧表 3

1.7 同種同効品一覧表

本剤及び同種同効品の一覧を表 1，表 2 及び表 3 に示す。なお，アレルゲンスクラッチエキスは多数品目が承認されているが，承認時期が新しい「アレルゲンスクラッチエキス「トリイ」 ダニ・ヨモギ花粉・チモシー花粉」を同種同効品として示す。

表 1　申請する製剤

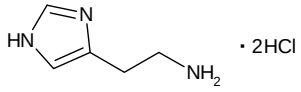
<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>ヒスタミン二塩酸塩</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>アレルゲンスクラッチエキス陽性対照液「トリイ」ヒスタミン二塩酸塩</td></tr>
<tr><td>会社名</td><td>日本たばこ産業株式会社</td></tr>
<tr><td>承認年月日</td><td></td></tr>
<tr><td>再審査年月日</td><td>—</td></tr>
<tr><td>再評価年月日</td><td>—</td></tr>
<tr><td>規制区分</td><td></td></tr>
<tr><td>化学構造式</td><td>
</td></tr>
<tr><td>剤型・含量</td><td>注射剤
1 バイアル 2 mL 中にヒスタミン二塩酸塩として 20 mg を含有する。</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>診断
アレルゲンによる皮膚反応の陽性対照</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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，本剤 1 滴を滴下し，アレルゲン検査時の陽性対照とする。</td></tr>
<tr><td>用法・用量に関連する使用上の注意</td><td>本剤を滴下すると，15 分後に通常 3 mm 以上の膨疹が形成される。</td></tr>
<tr><td>禁忌</td><td>—</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>1. 重要な基本的注意
(1) 正確な皮膚反応テストを行うため，実施部位に皮膚病変がないことを十分に確認すること。
(2) 正確な皮膚反応テストを行うため，皮膚反応テスト前日から抗ヒスタミン薬やメディエータ遊離抑制薬等の投与を中止すること。また，皮膚反応テストを実施する約1週間前から投与を中止することが望ましい薬剤があるので注意すること。
(3) 皮膚反応テスト実施後，実施部位の観察を十分に行うこと。皮膚反応テスト実施部位に発生する皮膚症状（かゆみ）や軽微な疼痛（痛み）が数時間持続する場合がある。
(4) 陽性反応を示さない場合は，日を改めて再検査することが望ましい。
2. 副作用
本剤の皮膚反応テスト（プリックテスト）での国内臨床試験の安全性評価対象 30 例において，副作用は認められなかった（承認時）。
<u>その他の副作用</u>
観察を十分に行い，次のような症状が認められた場合には，適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><td></td><td>頻度不明※</td></tr>
<tr><td>過敏症</td><td>過敏症，呼吸困難，紅斑</td></tr>
</table>
※海外の自発報告
3. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので検査に際しては注意すること。
4. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与
妊婦，産婦，授乳婦等に対する安全性は確立していない。
5. 小児等への投与
低出生体重児又は新生児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
6. 適用上の注意
皮膚反応テスト実施時：
スクラッチエキス用対照液（アレルゲンスクラッチエキス対照液「トリイ」）を同時に用いて反応を比較すること。</td></tr>
<tr><td>添付文書の作成年月日</td><td>—</td></tr>
<tr><td>備考</td><td>—</td></tr>
</table>

表 2　同種同効品一覧表（アレルゲンスクラッチエキス対照液「トリイ」）

一般的名称	—
販売名	アレルゲンスクラッチエキス対照液「トリイ」
会社名	鳥居薬品株式会社
承認年月日	1965 年 8 月 31 日（旧販売名としての承認年月日）
再審査年月日	—
再評価年月日	—
規制区分	処方箋医薬品
化学構造式	—
剤型・含量	注射剤 本剤は日局濃グリセリン 50%(w/w)及び日局塩化ナトリウム 5%(w/w)を含む水溶液である。
効能・効果	アレルゲンスクラッチエキスによる皮膚反応の対照
用法・用量	診断 通常乱刺または切皮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，アレルゲンスクラッチエキスによる皮膚反応の対照にする。
用法・用量に関連する使用上の注意	—
禁忌	—
使用上の注意	—
添付文書の作成年月日	2009 年 9 月改訂（第 3 版）
備考	第 III 相臨床試験の対照薬

表 3　同種同効品一覧表（アレルゲンスクラッチエキス「トリイ」　ダニ・ヨモギ花粉・チモシー花粉）

一般的名称	—
販売名	アレルゲンスクラッチエキス「トリイ」　ダニ アレルゲンスクラッチエキス「トリイ」　ヨモギ花粉 アレルゲンスクラッチエキス「トリイ」　チモシー花粉
会社名	鳥居薬品株式会社
承認年月日	1984 年 2 月 15 日
再審査年月日	—
再評価年月日	—
規制区分	処方箋医薬品
化学構造式	—
剤型・含量	注射剤 本剤は各々の原料を 50%グリセリン食塩溶液で抽出して得た特異的アレルゲンを含むもので，原料重量に対し，ダニ［ダニ種：コナヒョウヒダニ Dermatophagoides farinae］は 100 倍液（1：100），ヨモギ花粉及びチモシー花粉は 20 倍液（1：20）である。
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 通常乱刺または切皮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 倍以上または 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。
用法・用量に関連する使用上の注意	—
禁忌	—

表 3　同種同効品一覧表（アレルゲンスクラッチエキス「トリイ」　ダニ・ヨモギ花粉・チモシー花粉）（続き）

<table>
<tr><td>使用上の注意</td><td>
1. 重要な基本的注意
(1) ショック等の発現を予測するため，十分な問診を行うこと。
(2) ショック発現時に救急処置のとれる準備をしておくこと。
(3) 投与後患者を安静の状態に保たせ，十分な観察を行うこと。
(4) 正確な皮膚反応を行うため，皮膚反応検査前日から抗ヒスタミン薬やメディエータ遊離抑制薬の投与を中止すること。
また，皮膚反応検査を実施する約1週間前から投与を中止することが望ましい薬剤があるので注意すること。
(5) 反応が陰性を示したときでも，問診等から原因アレルゲンとして特に疑われる場合には，日を改めて再検査することが望ましい。
(6) 非選択的β遮断薬服用患者への注意
検査のために本剤が投与されたときに，本剤による反応（アレルギー反応）が強くあらわれることがある。また，本剤によるアレルギー反応の処置のためにアドレナリンを投与したとき，アドレナリンの効果が通常の用量では十分発現しないことがある。
2. 副作用
本剤にてスクラッチ反応を実施した659症例において，検査施行後に喘息発作が誘発された症例が1例みられたが，スクラッチ反応との因果関係があるとは断定し得なかった。その他に副作用は認められなかった（承認時）。
(1) 重大な副作用
ショック（頻度不明）
ショックを起こすことがあるので，観察を十分に行い，くしゃみ，蕁麻疹，血管浮腫，不快感，口内異常感，喘鳴，耳鳴等があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
(2) その他の副作用
観察を十分に行い，次のような症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><td></td><td>頻度不明</td></tr>
<tr><td>過敏症</td><td>喘息発作の誘発，眼瞼又は口唇の浮腫，発疹，そう痒等</td></tr>
</table>
3. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので検査に際しては注意すること。
4. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与
ヒスタミンは子宮筋収縮作用を有することが知られているので，妊娠中はヒスタミン遊離が考えられる広範なテストは避けること。
5. 適用上の注意
(1) 投与時
別途販売のスクラッチエキス用対照液（アレルゲンスクラッチエキス対照液「トリイ」）を同時に用いて反応を比較すること。
(2) 判定時
真菌類のエキスは，遅延型反応を認めることがある。
</td></tr>
<tr><td>添付文書の
作成年月</td><td>2009 年 9 月改訂（第 4 版）</td></tr>
<tr><td>備考</td><td>—</td></tr>
</table>

ヒスタミン二塩酸塩

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

日本たばこ産業株式会社

目次

1.8 添付文書（案） 3
1.8.1 効能・効果（案）及びその設定理由 3
1.8.1.1 効能・効果（案） 3
1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠 3
1.8.2 用法・用量（案）及びその設定理由 3
1.8.2.1 用法・用量（案） 3
1.8.2.2 用法・用量（案）の設定根拠 3
1.8.2.3 用法・用量に関連する使用上の注意（案） 3
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定理由 4
1.8.3.1 使用上の注意欄 4
1.8.4 参考文献 6

1.8 添付文書（案）

別添資料 1 に添付文書（案）を示した。

1.8.1 効能・効果（案）及びその設定理由

1.8.1.1 効能・効果（案）

【効能・効果】
診断
アレルゲンによる皮膚反応の陽性対照

1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠

本剤の第 III 相臨床試験において，陽性対照薬としての妥当性が確認できたことから，効能又は効果を「アレルゲンによる皮膚反応の陽性対照」と設定した。

1.8.2 用法・用量（案）及びその設定理由

1.8.2.1 用法・用量（案）

【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，本剤 1 滴を滴下し，アレルゲン検査時の陽性対照とする。

1.8.2.2 用法・用量（案）の設定根拠

1.8.2.2.1 用法

現在国内で販売されている既存のすべての診断用スクラッチエキスの用法として採用されている内容である。また，本剤の第 III 相臨床試験においても同様の方法にて実施しており，問題ないと判断した。

なお，乱刺法，切皮法について，現在一般的に使用されている用語であるプリック法，スクラッチ法を併記した。

1.8.2.2.2 用量

本剤の有効成分であるヒスタミン二塩酸塩 10 mg/mL 溶液は，有効性，忍容性及び安全性が認められた皮膚反応テスト実施時の陽性対照薬として，成人，小児共に世界的に医療現場にて汎用されている [1),2)]。更に，本剤の第 III 相臨床試験において，本剤の陽性対照薬としての妥当性が確認されたため，問題ないと判断した。

1.8.2.3 用法・用量に関連する使用上の注意（案）

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
本剤を滴下すると，15 分後に通常 3 mm 以上の膨疹が形成される。

1.8.2.3.1 用法・用量に関連する使用上の注意（案）の設定理由

上記は欧州等で承認されている本剤（製品名：Soluprick® Positive control）の陽性基準として記載されている。本剤の第 III 相臨床試験において，プリック実施 15 分後の膨疹径 3 mm 以上を陽性基準とした場合，100%の陽性率が得られたことから本記載は妥当であると判断した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定理由

1.8.3.1 使用上の注意欄

1.8.3.1.1 重要な基本的注意（案）及びその設定理由

案	設定理由
(1) 正確な皮膚反応テストを行うため，実施部位に皮膚病変がないことを十分に確認すること。	実施部位に皮膚病変が認められている場合，正確な反応が認められない可能性があることから，設定した。
(2) 正確な皮膚反応テストを行うため，皮膚反応テスト前日から抗ヒスタミン薬やメディエータ遊離抑制薬等の投与を中止すること。また，皮膚反応テストを実施する約 1 週間前から投与を中止することが望ましい薬剤があるので注意すること。	抗ヒスタミン薬やメディエータ遊離抑制薬の服用により本剤の反応に陰性を示す可能性があるため設定した。なお，本剤は既存の診断用スクラッチエキスと同時に用いられることが多いため，既存のアレルゲンスクラッチエキスの記載と合わせた。
(3) 皮膚反応テスト実施後，実施部位の観察を十分に行うこと。皮膚反応テスト実施部位に発生する皮膚症状（かゆみ）や軽微な疼痛（痛み）が数時間持続する場合がある。	本剤の第 III 相臨床試験において，投与後その投与部位に皮膚症状や軽微な疼痛が数時間持続する症例が認められたことから，皮膚反応テスト後，実施部位の観察を十分に行うことを設定した。
(4) 陽性反応を示さない場合は，日を改めて再検査することが望ましい。	患者の状態，服用薬剤等によっては，皮膚反応テストの結果が陰性となると考えられることから，日を改めて再検査することが望ましいと設定した。

1.8.3.1.2 副作用（案）及びその設定理由

案	設定理由
本剤の皮膚反応テスト（プリックテスト）での国内臨床試験の安全性評価対象 30 例において，副作用は認められなかった（承認時）。	本剤の第 III 相臨床試験で認められた副作用について，その概要を記載した。
その他の副作用 観察を十分に行い，次のような症状が認められた場合には，適切な処置を行うこと。 <table><tr><td></td><td>頻度不明※</td></tr><tr><td>過敏症</td><td>過敏症，呼吸困難，紅斑</td></tr></table> ※海外の自発報告	欧州等で承認されている本剤（製品名：Soluprick® Positive control）の市販後自発報告において，頻度は不明であるが，テスト後に過敏症，呼吸困難及び紅斑を引き起こした症例が報告されたため記載した。

1.8.3.1.3 高齢者への投与（案）及びその設定理由

案	設定理由
一般に高齢者では生理機能が低下しているので検査に際しては注意すること。	一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いことから，副作用の発現に注意するため記載した。

1.8.3.1.4 妊婦，産婦，授乳婦等への投与（案）及びその設定理由

案	設定理由
妊婦，産婦，授乳婦等に対する安全性は確立していない。	本剤は妊婦，産婦，授乳婦等に対する臨床試験は実施していないため設定した。

1.8.3.1.5 小児等への投与（案）及びその設定理由

案	設定理由
低出生体重児又は新生児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	本剤は低出生体重児又は新生児に対する使用経験例がないため設定した。

1.8.3.1.6 適用上の注意（案）及びその設定理由

案	設定理由
皮膚反応テスト実施時： スクラッチエキス用対照液（アレルゲンスクラッチエキス対照液「トリイ」）を同時に用いて反応を比較すること。	皮膚反応テスト実施時に，プリック針の刺激により偽陽性となる可能性も示唆されるため，陽性対照と陰性対照を同時に用いて反応を比較することが望ましいことから設定した。

1.8.4 参考文献

1) 日本ラテックスアレルギー研究会ラテックスアレルギー安全対策ガイドライン作成委員会．ラテックスアレルギー安全対策ガイドライン 2013．協和企画．2013．（CTD5.4-2）
2) 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会．食物アレルギー診療ガイドライン 2012．協和企画．2011．（CTD5.4-3）

別添資料 1

日本標準商品分類番号
87729

20**年**月作成（第 1 版）

貯法等：遮光，2～8°C 保存（凍結不可）
使用期限：3 年（外箱及びラベルに表示の使用期限を参照のこと）
注意：（取扱い上の注意 参照）

承認番号	
薬価収載	20**年**月
販売開始	20**年**月
国際誕生	1987 年 8 月

（案）

アレルゲン検査陽性対照薬

処方箋医薬品[注1)]

アレルゲンスクラッチエキス陽性対照液「トリイ」ヒスタミン二塩酸塩

Histamine dihydrochloride 10mg/mL

（ヒスタミン二塩酸塩液）

注 1）注意―医師等の処方箋により使用すること

【組成・性状】

組成	本剤は有効成分 （1 バイアル：2 mL 中）ヒスタミン二塩酸塩として 20 mg 含有
添加物	濃グリセリン 50%(v/v)，フェノール 0.51%(w/v)，リン酸水素二ナトリウム二水和物，リン酸二水素ナトリウム，塩化ナトリウム，pH 調節剤
性状	無色～淡黄色澄明の液
pH	5.3～6.3

【効能・効果】

診断
アレルゲンによる皮膚反応の陽性対照

【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，本剤 1 滴を滴下し，アレルゲン検査時の陽性対照とする。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
本剤を滴下すると，15 分後に通常 3 mm 以上の膨疹が形成される。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

(1)正確な皮膚反応テストを行うため，実施部位に皮膚病変がないことを十分に確認すること。
(2)正確な皮膚反応テストを行うため，皮膚反応テスト前日から抗ヒスタミン薬やメディエータ遊離抑制薬等の投与を中止すること。また，皮膚反応テストを実施する約 1 週間前から投与を中止することが望ましい薬剤があるので注意すること。
(3)皮膚反応テスト実施後，実施部位の観察を十分に行うこと。皮膚反応テスト実施部位に発生する皮膚症状（かゆみ）や軽微な疼痛（痛み）が数時間持続する場合がある。
(4)陽性反応を示さない場合は，日を改めて再検査することが望ましい。

2. 副作用

本剤の皮膚反応テスト（プリックテスト）での国内臨床試験の安全性評価対象 30 例において，副作用は認められなかった（承認時）。

その他の副作用
観察を十分に行い，次のような症状が認められた場合には，適切な処置を行うこと。

	頻度不明※
過敏症	過敏症，呼吸困難，紅斑

※海外の自発報告

3. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので検査に際しては注意すること。

4. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

妊婦，産婦，授乳婦等に対する安全性は確立していない。

5. 小児等への投与

低出生体重児又は新生児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

6. 適用上の注意

皮膚反応テスト実施時：
スクラッチエキス用対照液（アレルゲンスクラッチエキス対照液「トリイ」）を同時に用いて反応を比較すること。

【臨床成績】

健康成人男女 30 例を対象に，本剤と陰性対照薬（アレルゲンスクラッチエキス対照液「トリイ」）を用いた無作為化二重盲検試験による皮膚反応テスト（プリックテスト）を行った。 テスト実施 15 分後の結果は，下記のとおりであった。[1)]

膨疹（平均径）の陽性率

本剤の膨疹（平均径）は 30 例すべて 3 mm 以上であり，陽性率は 100%であった。

【薬効薬理】

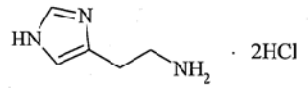
ヒスタミンが皮下注射されると，ヒスタミンの直接的な血管拡張効果による局所性赤色斑，間接的な血管拡張効果による発赤，浮腫誘発による膨疹等の症状が受容体を介して発現することが知られている。[2)]

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ヒスタミン二塩酸塩　Histamine dihydrochloride
化学名：2-(1*H*-Imidazol-4-yl)ethanamine dihydrochloride

分子式：$C_5H_{11}Cl_2N_3$
分子量：184.07

化学構造式：



性状：無色の結晶又は白色の結晶性の粉末
融点：246℃
分配係数：Log P = -0.70

【取扱い上の注意】

1) バイアル開封後は，キャップをよく締めること。
2) 2～8℃で遮光保存すること。
3) バイアル開封後 6 ヵ月間経過した場合は，残液を使用しないこと。

【包装】

2 mL 1 本（点滴用スポイトキャップ付属）

【主要文献】

1) JTE-350 第Ⅲ相臨床試験（鳥居薬品株式会社社内資料）
2) Owen DA, Poy E, Woodward DF, Daniel D. Evaluation of the role of Histamine H_1- and H_2-receptors in cutaneous inflammation in the guinea-pig produced by histamine and mast cell degranulation. Br J Pharmacol. 1980 Aug;69(4):615-23.

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても，下記にご請求ください。

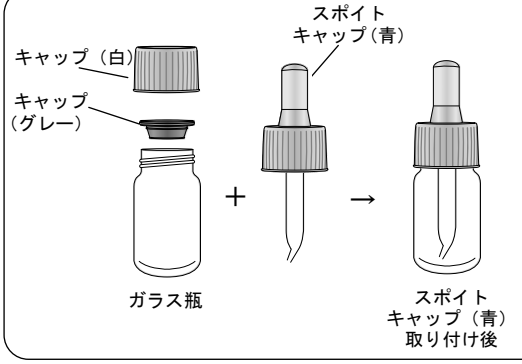
鳥居薬品株式会社　お客様相談室
〒103-8439　東京都中央区日本橋本町 3-4-1
TEL　0120-316-834
FAX　03-3231-6890

日本たばこ産業株式会社　医薬事業部　医薬情報部
〒105-8422　東京都港区虎ノ門二丁目 2 番 1 号

製造販売元
日本たばこ産業株式会社
東京都港区虎ノ門二丁目 2 番 1 号

販売元
鳥居薬品株式会社
東京都中央区日本橋本町 3-4-1

〈初回使用時の準備〉



キャップ（白，グレー）をはずし，付属のスポイトキャップ（青）を取り付ける。
※キャップをはずす際，キャップ（白）とキャップ（グレー）が同時にはずれる場合がある。

※使用後は，スポイトキャップ（青）をしっかり締めて遮光し，2～8℃で保管する。

ヒスタミン二塩酸塩

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
1.9 一般的名称に係る文書

日本たばこ産業株式会社

目次

1.9 一般的名称に係る文書 3

1.9 一般的名称に係る文書

該当する文書はない。

なお，欧州薬局方に「Histamine dihydrochloride」が収載されており，その日本語訳である「ヒスタミン二塩酸塩」は，「医薬品の一般的名称の取扱いに関する事務手続等について」（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）に従って日本語訳されている。したがって，一般的名称は以下のとおりである。

（日本名）ヒスタミン二塩酸塩
（英名）Histamine dihydrochloride

ヒスタミン二塩酸塩

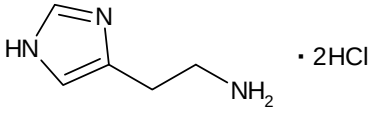
第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

日本たばこ産業株式会社

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 3

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>2-(1H-Imidazol-4-yl)ethanamine （別名：ヒスタミン），その塩類及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>・2HCl</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>診断
アレルゲンによる皮膚反応の陽性対照</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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，本剤 1 滴を滴下し，アレルゲン検査時の陽性対照とする。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：ヒスタミン二塩酸塩
製剤：アレルゲンスクラッチエキス陽性対照液「トリイ」ヒスタミン二塩酸塩
（1 バイアル中，ヒスタミン二塩酸塩として 20 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>LD50 値</th></tr>
<tr><td rowspan="3">マウス</td><td>経口</td><td>2534 mg/kg</td></tr>
<tr><td>腹腔内</td><td>184 mg/kg</td></tr>
<tr><td>静脈内</td><td>370 mg/kg</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>腹腔内</td><td>1550 mg/kg</td></tr>
<tr><td rowspan="3">モルモット</td><td>皮下</td><td>1250 μg/kg</td></tr>
<tr><td>腹腔内</td><td>4602 μg/kg</td></tr>
<tr><td>静脈内</td><td>290 μg/kg</td></tr>
</table>
亜急性毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量 (mg/kg BID)</th><th>無毒性量 (mg/kg BID)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>28 日間（回復期間：13-14 日間）</td><td>皮下</td><td>0.5, 5, 100</td><td>5 (10 mg/kg/day)</td><td>皮膚（投与部位）の炎症（0.5 及び 5 mg/kg BID 投与群の発現頻度は軽微），100 mg/kg BID 投与群で体重の増加抑制，赤血球数，ヘマトクリット値及びヘモグロビン量の減少，5 mg/kg BID 以上の投与群で MCV・MCH の増加。以上の変化は休薬により回復性がみられた。</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>国内臨床試験における副作用発現率
副作用発現例数（0 例）／臨床例数（30 例）（0.0%）</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>日本たばこ産業株式会社　　製剤：輸入</td></tr>
</table>

ヒスタミン二塩酸塩

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
1.12 添付資料一覧

日本たばこ産業株式会社

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬

資料番号	著者	表 題	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.S.1　一般情報					
3.2.S.1.1	－	名称	－	社内資料	評価
3.2.S.1.2	－	構造	－	社内資料	評価
3.2.S.1.3	－	一般特性	－	社内資料	評価
3.2.S.2　製造					
3.2.S.2.1	－	Manufacturer	[redacted]（海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.2	－	Description of Manufacturing Process and Process Controls	[redacted]（海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.3	－	Control of Materials	[redacted]（海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.4	－	Controls of Critical Steps and Intermediates	[redacted]（海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.5	－	Process Validation and/or Evaluation	[redacted]（海外）	社内資料	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬

資料番号	著者	表 題	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.S.2.6	－	Manufacturing Process Development	[redacted]（海外）	社内資料	評価
3.2.S.3　特性					
3.2.S.3.1	－	構造その他の特性の解明	－	社内資料	評価
3.2.S.3.2	－	不純物	－	社内資料	評価
3.2.S.4　原薬の管理					
3.2.S.4.1	－	規格及び試験方法	－	社内資料	評価
3.2.S.4.2	－	試験方法（分析方法）	－	社内資料	評価
3.2.S.4.3	－	Analytical Validation of the Content of [redacted] in Histamine Dihydrochloride ([redacted]) in [redacted] by HPLC	[redacted]（海外）	社内資料	評価
	－	ヒスタミン二塩酸塩の純度試験法（類縁物質）の分析法バリデーション	[redacted]（国内）	社内資料	評価
	－	ヒスタミン二塩酸塩の純度試験法（残留溶媒）の分析法バリデーション	日本たばこ産業（国内）	社内資料	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬

資料番号	著者	表 題	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.S.4.4	－	ロット分析	[redacted]（海外）	社内資料	評価
3.2.S.4.5	－	規格及び試験方法の妥当性	－	社内資料	評価
3.2.S.5　標準品又は標準物質					
3.2.S.5	該当資料なし				
3.2.S.6　容器及び施栓系					
3.2.S.6	－	容器及び施栓系	－	社内資料	評価
3.2.S.7　安定性					
3.2.S.7.1	－	安定性のまとめ及び結論	－	社内資料	評価
3.2.S.7.2	該当資料なし				

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬

資料番号	著者	表 題	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.S.7.3	－	安定性データ	[redacted]（海外）	社内資料	評価
	－	ヒスタミン二塩酸塩の光安定性試験	[redacted]（国内）	社内資料	評価
	－	ヒスタミン二塩酸塩の定量法の分析法バリデーション	[redacted]（国内）	社内資料	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

資料番号	著者	表 題	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.P.1　製剤及び処方					
3.2.P.1	－	製剤及び処方	－	社内資料	評価
3.2.P.2　製剤開発の経緯					
3.2.P.2.1	－	Components of the Drug Products	ALK-Abelló A/S（海外）	社内資料	評価
3.2.P.2.2	－	Drug Product	ALK-Abelló A/S（海外）	社内資料	評価
3.2.P.2.3	－	Manufacturing Process Development	ALK-Abelló A/S（海外）	社内資料	評価
3.2.P.2.4	－	Container Closure System	ALK-Abelló A/S（海外）	社内資料	評価
3.2.P.2.5	－	Microbiological Attributes	ALK-Abelló A/S（海外）	社内資料	評価
3.2.P.2.6	－	Compatibility	ALK-Abelló A/S（海外）	社内資料	評価
3.2.P.3　製造					
3.2.P.3.1	－	製造者	－	社内資料	評価
3.2.P.3.2	－	Batch Formula	ALK-Abelló A/S（海外）	社内資料	評価
3.2.P.3.3	－	製造工程及びプロセス・コントロール	－	社内資料	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

資料番号	著者	表 題	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.P.3.4	－	Control of Critical Steps and Intermediates	ALK-Abelló A/S（海外）	社内資料	評価
3.2.P.3.5	－	Process Validation and/or Evaluation	ALK-Abelló A/S（海外）	社内資料	評価
3.2.P.4　添加剤の管理					
3.2.P.4.1	－	規格及び試験方法	－	社内資料	評価
3.2.P.4.2	－	試験方法（分析方法）	－	社内資料	評価
3.2.P.4.3	－	試験方法（分析方法）のバリデーション	－	社内資料	評価
3.2.P.4.4	－	規格及び試験方法の妥当性	－	社内資料	評価
3.2.P.4.5	－	Excipients of Human or Anima l Origin	ALK-Abelló A/S（海外）	社内資料	評価
3.2.P.4.6	該当資料なし				

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

資料番号	著者	表 題	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.P.5　製剤の管理					
3.2.P.5.1	－	規格及び試験方法	－	社内資料	評価
3.2.P.5.2	－	試験方法（分析方法）	－	社内資料	評価
3.2.P.5.3	－	JTE-350製剤の確認試験法の分析法バリデーション	[redacted]（国内）	社内資料	評価
	－	JTE-350製剤の定量法の分析法バリデーション	[redacted]（国内）	社内資料	評価
	－	JTE-350製剤のフェノール含量測定法の分析法バリデーション	[redacted]（国内）	社内資料	評価
	－	Sterility test validation report for Histamine SPT	ALK-Abelló A/S（海外）	社内資料	評価
3.2.P.5.4	－	ロット分析	ALK-Abelló A/S（海外），日本たばこ産業（国内）	社内資料	評価
	－	JTE-350製剤の規格実測試験（確認試験）	日本たばこ産業（国内）	社内資料	評価
	－	JTE-350製剤の規格実測試験（性状（外観））	日本たばこ産業（国内）	社内資料	評価
3.2.P.5.5	該当資料なし				

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

資料番号	著者	表 題	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.P.5.6	－	規格及び試験方法の妥当性	－	社内資料	評価
3.2.P.6　標準品又は標準物質					
3.2.P.6	－	標準品又は標準物質	－	社内資料	評価
3.2.P.7　容器及び施栓系					
3.2.P.7	－	Container Closure System	ALK-Abelló A/S（海外）	社内資料	評価
3.2.P.8　安定性					
3.2.P.8.1	－	安定性のまとめ及び結論	－	社内資料	評価
3.2.P.8.2	－	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	－	社内資料	評価
3.2.P.8.3	－	安定性データ	ALK-Abelló A/S（海外）	社内資料	評価
	－	JTE-350製剤の光安定性試験	[redacted]（国内）	社内資料	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.A その他

資料番号	著者	表 題	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.A.1	該当資料なし				
3.2.A.2	該当資料なし				
3.2.A.3	該当資料なし				

3.2.R 各極の要求資料

資料番号	著者	表 題	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
3.2.R	該当資料なし				

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.3 参考文献

資料番号	書誌事項
3.3-1	European Pharmacopoeia. 8th ed. Histamine dihydrochloride. p.2398-9.
3.3-2	Paiva TB, Tominaga M, Paiva AC. Ionization of histamine, *N*-acetylhistamine, and their iodinated derivatives. J Med Chem. 1970 Jul;13(4):689-92.
3.3-3	Ganellin CR, Durant GJ. Histamine H_2-receptor agonists and antagonists. In: Wolff ME, editor. Burger's medical chemistry: pt. 3. 4th ed. John Wiley & Sons. 1981. p. 487-551.
3.3-4	Taudorf E, Malling HJ, Laursen LC, Lanner A, Weeke B. Reproducibility of histamine skin prick test: inter- and intravariation using histamine dihydrochloride 1, 5, and 10 mg/ml. Allergy. 1985 Jul;40(5):344-9.

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.1.1　効力を裏付ける試験						
4.2.1.1-1	該当資料なし					
4.2.1.2　副次的薬理試験						
4.2.1.2-1	該当資料なし					
4.2.1.3　安全性薬理試験						
4.2.1.3-1	該当資料なし					
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験						
4.2.1.4-1	該当資料なし					

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書						
4.2.2.1-1	該当資料なし					
4.2.2.2　吸収						
4.2.2.2-1	該当資料なし					
4.2.2.3　分布						
4.2.2.3-1	該当資料なし					
4.2.2.4　代謝						
4.2.2.4-1	該当資料なし					
4.2.2.5　排泄						
4.2.2.5-1	該当資料なし					
4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）						
4.2.2.6-1	該当資料なし					
4.2.2.7　その他の薬物動態試験						
4.2.2.7-1	該当資料なし					

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.3.1　単回投与毒性試験						
4.2.3.1-1	該当資料なし					
4.2.3.2　反復投与毒性試験						
4.2.3.2-1	該当資料なし					
4.2.3.3　遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1　*In Vitro* 試験						
4.2.3.3.1-1	該当資料なし					
4.2.3.3.2　*In Vivo* 試験						
4.2.3.3.2-1	該当資料なし					

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.3.4　がん原性試験						
4.2.3.4.1　長期がん原性試験						
4.2.3.4.1-1	該当資料なし					
4.2.3.4.2　短期又は中期がん原性試験						
4.2.3.4.2-1	該当資料なし					
4.2.3.4.3　その他の試験						
4.2.3.4.3-1	該当資料なし					
4.2.3.5　生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験						
4.2.3.5.1-1	該当資料なし					
4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験						
4.2.3.5.2-1	該当資料なし					
4.2.3.5.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験						
4.2.3.5.3-1	該当資料なし					

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.3.5.4　新生児を用いた試験						
4.2.3.5.4-1	該当資料なし					
4.2.3.6　局所刺激性試験						
4.2.3.6-1	該当資料なし					
4.2.3.7　その他の毒性試験						
4.2.3.7.1　抗原性試験						
4.2.3.7.1-1	該当資料なし					
4.2.3.7.2　免疫毒性試験						
4.2.3.7.2-1	該当資料なし					
4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験						
4.2.3.7.3-1	該当資料なし					

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.3.7.4　依存性試験						
4.2.3.7.4-1	該当資料なし					
4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験						
4.2.3.7.5-1	該当資料なし					
4.2.3.7.6　不純物の毒性試験						
4.2.3.7.6-1	該当資料なし					
4.2.3.7.7　その他の試験						
4.2.3.7.7-1	該当資料なし					

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3 参考文献

資料番号	書誌事項
4.3-1	Douglas WW. Histamine and 5-hydroxytryptamine (serotonin) and their antagonists. In: Gilman AG, Goodman LS, Rail TW, Murad F, editors. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 7th ed. Macmillan Publishing Company; 1985. p. 605-38.
4.3-2	Ishizaka T, Ishizaka K. Triggering of histamine release from rat mast cells by divalent antibodies against IgE-receptors. J Immunol. 1978 Mar;120(3):800-5.
4.3-3	Jin H, Koyama T, Hatanaka Y, Akiyama S, Takayama F, Kawasaki H. Histamine-induced vasodilation and vasoconstriction in the mesenteric resistance artery of the rat. Eur J Pharmacol. 2006 Jan 4;529(1-3):136-44.
4.3-4	Clough GF, Bennett AR, Church MK. Effects of H_1 antagonists on the cutaneous vascular response to histamine and bradykinin: a study using scanning laser Doppler imaging. Br J Dermatol. 1998 May;138(5):806-14.
4.3-5	Owen DA, Poy E, Woodward DF, Daniel D. Evaluation of the role of Histamine H_1- and H_2-receptors in cutaneous inflammation in the guinea-pig produced by histamine and mast cell degranulation. Br J Pharmacol. 1980 Aug;69(4):615-23.
4.3-6	Tasaka K. Histamine and the blood. In: Uvnäs B, editor. Histamine and histamine antagonists: handbook of experimental pharmacology. Springer-Verlag; 1991. p. 473-510.
4.3-7	Snyder SH, Axelrod J, Bauer H. The fate of C^{14}-histamine in animal tissues. J Pharmacol Exp Ther. 1964 Jun;144(3):373-9.
4.3-8	Skidgel RA, Kaplan AP, Erdös EG. Histamine, bradykinin, and their antagonists. In: Brunton LL, editor. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12th ed. McGraw-Hill; 2011. p. 911-35.
4.3-9	Schayer RW. The metabolism of ring-labeled histamine. J Biol Chem. 1952 May;196(2):469-75.
4.3-10	ナカライテスク株式会社．ヒスタミン二塩酸塩　製品安全データシート．1999年2月22日作成.
4.3-11	Karavodin L, Jensen R, Sarno M, Gehlsen K. Toxicology and toxicokinetics of acute and subchronic administration of histamine dihydrochloride in rats. Drug Chem Toxicol. 2003 Feb;26(1):35-49.

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3 参考文献

資料番号	書誌事項
4.3-12	Hardwick DC. Age changes in the histamine content of rat skin. J Physiol. 1954 Apr;124(1):157-65.
4.3-13	花野　学，梅村　甲子郎，伊賀　立二，医薬品開発のためのファーマコキネティックス実験法．ソフトサイエンス社；1985．p. 477.
4.3-14	Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res. 1993 Jul;10(7):1093-5.
4.3-15	Bernstein IL. Proceedings of the task force on guidelines for standardizing old and new technologies used for the diagnosis and treatment of allergic diseases. J Allergy Clin Immunol. 1988 Sep;82(3 Pt 2):487-526.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.2 臨床試験一覧表

資料番号	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.2	全臨床試験一覧表	—	—	社内資料	—

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 試験報告書及び関連情報

資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.1　生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書						
5.3.1.1-1	該当資料なし					
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書						
5.3.1.2-1	該当資料なし					
5.3.1.3　*In Vitro -In Vivo* の関連を検討した試験報告書						
5.3.1.3-1	該当資料なし					
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
5.3.1.4-1	該当資料なし					
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書						
5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書						
5.3.2.1-1	該当資料なし					
5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書						
5.3.2.2-1	該当資料なし					

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 試験報告書及び関連情報

資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書						
5.3.2.3-1	該当資料なし					
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書						
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.1-1	該当資料なし					
5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.2-1	該当資料なし					
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書						
5.3.3.3-1	該当資料なし					
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書						
5.3.3.4-1	該当資料なし					
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書						
5.3.3.5-1	該当資料なし					

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 試験報告書及び関連情報

資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書						
5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書						
5.3.4.1-1	該当資料なし					
5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書						
5.3.4.2-1	該当資料なし					
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
5.3.5.1-1	鳥居薬品 株式会社	JTE-350 第III相臨床試験 –健康成人を対象としたSkin Prick Test–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] （国内）	社内資料	評価
5.3.5.2　非対照試験報告書						
5.3.5.2-1	該当資料なし					
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3-1	該当資料なし					
5.3.5.4　その他の試験報告書						
5.3.5.4-1	該当資料なし					

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 試験報告書及び関連情報

資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書						
5.3.6-1	ALK-Abelló A/S	Soluprick Positive Control and Soluprick Negative Control Periodic Safety Update Report	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ~ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	—	参考
5.3.6-2	ALK-Abelló A/S	Periodic Safety Update Report for Soluprick SQ Positive Control and Soluprick SQ Negative Control	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ~ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	—	参考
5.3.6-3	ALK-Abelló A/S	Periodic Safety Update Report for Soluprick Positive Control and Soluprick Negative Control	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ~ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	—	参考
5.3.6-4	ALK-Abelló A/S	Periodic Safety Update Report for Soluprick Positive Control and Soluprick Negative Control	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ~ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	—	参考
5.3.6-5	ALK-Abelló A/S	Periodic Safety Update Report for: Soluprick Positive Control and Soluprick Negative Control	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ~ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	—	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 試験報告書及び関連情報

資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.6-6	ALK-Abelló A/S	Periodic Safety Update Report for: Soluprick Positive Control and Soluprick Negative Control	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ~ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	—	参考
5.3.6-7	ALK-Abelló A/S	Periodic Safety Update Report for: Soluprick Positive Control and Soluprick Negative Control	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ~ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	—	参考
5.3.6-8	ALK-Abelló A/S	Periodic Safety Update Report for: Soluprick Positive Control and Soluprick Negative Control	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ~ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	—	参考
5.3.6-9	ALK-Abelló S.A.	Clinical Study Report Comparison of skin reactivity to histamine with two different formulations. Code: [redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ~ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	—	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 試験報告書及び関連情報

資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7.1　主要な試験の症例一覧表						
5.3.7.1-1	鳥居薬品 株式会社	主要な試験の症例一覧表	―	―	社内資料	評価
5.3.7.2　患者ごとの副作用一覧表						
5.3.7.2-1	鳥居薬品 株式会社	患者ごとの副作用一覧表	―	―	社内資料	評価
5.3.7.3　重篤な有害事象一覧表						
5.3.7.3-1	鳥居薬品 株式会社	重篤な有害事象一覧表	―	―	社内資料	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

資料番号	書誌事項
5.4-1	Dreborg S. The skin prick test: methodological studies and clinical applications. Linköping University Medical Dissertations No. 239. Linköping; 1987.
5.4-2	日本ラテックスアレルギー研究会ラテックスアレルギー安全対策ガイドライン作成委員会．ラテックスアレルギー安全対策ガイドライン 2013．協和企画．2013.
5.4-3	日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会．食物アレルギー診療ガイドライン 2012．協和企画．2011.
5.4-4	The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Soluprick® Positive control, 10 mg/mL, Solution for skin-prick test (histamine dihydrochloride), Soluprick® Negative control, Solution for skin-prick test. UKPAR. PL 10085/0019.
5.4-5	Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. Allergy. 2012 Jan;67(1):18-24.
5.4-6	Ménardo JL, Bousquet J, Rodière M, Astruc J, Michel FB. Skin test reactivity in infancy. J Allergy Clin Immunol. 1985 Jun;75(6):646-51.
5.4-7	Skassa-Brociek W, Manderscheid JC, Michel FB, Bousquet J. Skin test reactivity to histamine from infancy to old age. J Allergy Clin Immunol. 1987 Nov;80(5):711-6.
5.4-8	Summary of Product Characteristics: Soluprick positive control, Soluprick negative control. ALK-Abelló A/S. 2014 Mar.
5.4-9	Palosuo K, Varjonen E, Kekki OM, Klemola T, Kalkkinen N, Alenius H, et al. Wheat omega-5 gliadin is a major allergen in children with immediate allergy to ingested wheat. J Allergy Clin Immunol. 2001 Oct;108(4):634-8.
5.4-10	Roberts G, Lack G. Diagnosing peanut allergy with skin prick and specific IgE testing. J Allergy Clin Immunol. 2005 Jun;115(6):1291-6.
5.4-11	Peters RL, Dharmage SC, Gurrin LC, Koplin JJ, Ponsonby AL, Lowe AJ, et al. The natural history and clinical predictors of egg allergy in the first 2 years of life: a prospective, population-based cohort study. J Allergy Clin Immunol. 2014 Feb;133(2):485-91.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

資料番号	書誌事項
5.4-12	Blumchen K, Beder A, Beschorner J, Ahrens F, Gruebl A, Hamelmann E, et al. Modified oral food challenge used with sensitization biomarkers provides more real-life clinical thresholds for peanut allergy. J Allergy Clin Immunol. 2014 Aug;134(2):390-8.
5.4-13	Demoly P. Bousquet J. Romano A. In vivo methods for the study of allergy. In: Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FE, editors. Middleton’s allergy: principles and practice. 7th ed. Elsevier. 2009. p. 1267-79.