# ヒスタミン二塩酸塩

## 第 2 部 CTD の概要（サマリー）

## 2.5 臨床に関する概括評価

日本たばこ産業株式会社

# 目次

略号及び用語の定義一覧 ..... 4

2.5 臨床に関する概括評価 ..... 5

2.5.1 製品開発の根拠 ..... 5
2.5.1.1 JTE-350 の薬理学的分類 ..... 5
2.5.1.2 アレルギー疾患の診断 ..... 5
2.5.1.3 ヒスタミン ..... 5
2.5.1.4 陽性対照用製剤の日本国内の開発 ..... 6
2.5.1.5 JTE-350 ..... 6
2.5.1.6 本剤の開発に対する総合機構からの助言 ..... 7
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 ..... 8
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 ..... 9
2.5.4 有効性の概括評価 ..... 9
2.5.4.1 申請効能・効果における有効性評価のための試験 ..... 9
2.5.4.2 被験者集団 ..... 10
2.5.4.3 治験デザイン ..... 10
2.5.4.4 解析結果 ..... 10
2.5.4.4.1 解析対象集団 ..... 10
2.5.4.4.2 被験者背景 ..... 11
2.5.4.4.3 有効性の結果 ..... 11
2.5.5 安全性の概括評価 ..... 14
2.5.5.1 安全性の評価方法 ..... 14
2.5.5.2 同種・同効品に見られる特徴的な有害事象 ..... 15
2.5.5.3 非臨床試験成績から得られた安全性情報に関する考察 ..... 15
2.5.5.4 被験者集団 ..... 15
2.5.5.5 有害事象 ..... 16
2.5.5.6 死亡及び重篤な有害事象 ..... 17
2.5.5.7 重要な有害事象 ..... 17
2.5.5.8 皮膚プリックテスト実施部位における自覚症状及び他覚所見 ..... 17
2.5.5.9 臨床検査 ..... 18
2.5.5.10 部分集団解析 ..... 18
2.5.5.10.1 内因性要因 ..... 18
2.5.5.10.2 外因性要因 ..... 18
2.5.5.11 小児に対する投与 ..... 18
2.5.5.12 薬物乱用，依存性 ..... 18
2.5.5.13 過量投与 ..... 19

2.5.5.14 海外臨床試験データ ..... 19
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 ..... 19
2.5.6.1 ベネフィット ..... 19
2.5.6.2 リスク ..... 20
2.5.6.3 結論 ..... 20
2.5.7 参考文献 ..... 21

## 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） |
| BMI | 肥満指数（body mass index） |
| COMT | カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ（catechol-O-methyltransferase） |
| FAS | 最大の解析対象集団（full analysis set） |
| HBs | B 型肝炎ウィルス表面（hepatitis B surface） |
| HCV | C 型肝炎ウィルス（hepatitis C virus） |
| HIV | ヒト免疫不全ウィルス（human immunodeficiency viru） |
| IgE | 免疫グロブリン E（immunoglobulin E） |
| JT | 日本たばこ産業株式会社 |
| MAO | モノアミン酸化酵素（monoamine oxidases） |
| OTC | 一般用医薬品（over the counter） |
| PPS | 治験実施計画書に適合した対象集団（per protocol set） |
| SPT | 皮膚プリックテスト（skin prick test） |
| TP | 梅毒トレポネーマ（Treponema Pallidum） |
| 鳥居薬品 | 鳥居薬品株式会社 |

# 2.5 臨床に関する概括評価

## 2.5.1 製品開発の根拠

### 2.5.1.1 JTE-350 の薬理学的分類

JTE-350（以下，本剤）は，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，1 バイアル 2 mL 中にヒスタミン二塩酸塩を 20 mg 含有する製剤であり，欧州等で ALK-Abelló A/S（以下，ALK 社）が販売している陽性対照薬（製品名：Soluprick® Positive control）と同一のものである。

### 2.5.1.2 アレルギー疾患の診断

アレルギー疾患の診断における感作アレルゲンの特定は，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。皮膚テストは皮膚表面に傷をつけて，微量のアレルゲンを皮膚組織内に浸透させて皮膚反応を観察する方法である。傷のつけ方によってプリック（穿刺又は乱刺）法あるいはスクラッチ（切皮）法がある。様々なアレルゲンを用いて皮膚テストを実施すると，感作され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。

### 2.5.1.3 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。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，皮膚テストを実施する際の最適な陽性対照薬として選択されている [5), 6), 7)]。

### 2.5.1.4 陽性対照用製剤の日本国内の開発

ヒスタミン二塩酸塩は 10 mg/mL の濃度で使用したときに皮膚反応の再現性が高く，信頼できる結果が得られることが報告されている [8)]。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，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 [6), 7)]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。

ヒスタミン二塩酸塩は，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，未承認薬の開発企業の募集が行われた医薬品であり，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使用される。

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。

### 2.5.1.5 JTE-350

本剤は，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（製品名：Soluprick® Positive control）として ALK 社が販売している。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いる。

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。2014 年 7 月現在の承認状況を表 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
（2014 年 7 月現在）

### 2.5.1.6　本剤の開発に対する総合機構からの助言

本邦での開発を開始するに先立ち，20[redacted] 年[redacted] 月に医薬品[redacted]相談を実施した。相談内容は以下のとおりである。

[redacted]

相談の結果，[redacted]であること，[redacted]であることを確認した。

[redacted]であることを確認し，記載上の留意事

項を確認した。[redacted]であること，[redacted]を確認した。

[redacted]があることを確認した。

[redacted]について確認した。[redacted]を合意した。[redacted]を確認した。また [redacted]を検討することとした。

各相談における対面助言記録は CTD1.13.2-1 に添付した。

### 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本剤は，皮膚テスト（プリック／スクラッチテスト）用の液剤でありアレルギー疾患の診断薬（陽性対照）として製造販売承認申請を行うものである。

今回の製造販売承認申請の資料とする臨床試験は，健康成人男女を対象に，アレルゲンスクラッチエキス対照液「トリイ」を陰性対照薬に用いた皮膚テスト（プリック法にて実施）を行い，本剤の陽性対照薬としての妥当性を確認することを目的とした第III相臨床試験1試験のみである。

今回の臨床試験で使用した本剤は，1 バイアル（容量 2 mL）あたりヒスタミン二塩酸塩を 20 mg 含有するガラスバイアルに充填された液状の 1 製剤のみである。

ヒスタミンは肥満細胞等で産生及び貯蔵され，肥満細胞の表面でアレルゲンとアレルゲン特異的 IgE 抗体が相互作用することで放出されるメディエーターの一つである。

皮膚テストにおいて，本剤は陽性対照薬として滴下した後に表皮に傷をつける（又は順序を逆にして表皮に傷をつけた後に滴下する）方法で使用される。その傷は血管が走行する真皮まで至らないため，皮内又は皮下注射の場合に比べ，ヒスタミンが速やかに血液中に移行する可能性は極めて低いと考えられる。本剤の皮膚への滴下量は少量であり，仮に血液中に移行したとしてもごく微量であり，かつ生体内物質であるため，血液及び組織中に移行したヒスタミンを検出することは困難であると考えられる。

以上のことから，本剤の生物薬剤学に関連する試験は実施しなかった。

### 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価の項で述べたように, 本剤を用いて皮膚テストを実施した場合，血液及び組織中に移行したヒスタミンを検出できないと推測されることから臨床薬理学的な検討は行っていない。

### 2.5.4 有効性の概括評価

#### 2.5.4.1 申請効能・効果における有効性評価のための試験

本剤の有効性の評価は，国内で実施した第 III 相臨床試験（治験実施計画書番号：350-3-1）にて行った。第 III 相臨床試験の概要を表 2 に示した。

**表 2 治験計画概要**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験略名<br>（計画書番号） | 第 III 相臨床試験<br>（350-3-1） |
| 治験の目的 | 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。 |
| 治験デザイン | 無作為化，二重盲検法 |
| 対象 | 健康成人男女 |
| 選択基準 | ・同意取得時の満年齢が 20 歳以上 65 歳以下の健康な日本人<br>・本治験への参加についての同意が文書により得られた者 |
| 被験薬 | JTE-350<br>1 バイアル 2 mL 中にヒスタミン二塩酸塩を 20 mg 含有する無色澄明等張の水溶液 |
| 陰性対照薬 | アレルゲンスクラッチエキス対照液「トリイ」<br>1 バイアル 2 mL で日局濃グリセリン 50%(w/w)及び日局塩化ナトリウム 5%(w/w)を含む水溶液 |
| 投与方法及び投与量 | 前腕屈側部に治験薬（JTE-350 及び陰性対照薬）各 1 滴を，定められた順序で付属のスポイトにて異なる箇所に滴下する。各滴下部の皮膚表面にプリック法で傷をつける。プリック実施後，余分な薬液を吸い取る。 |
| 有効性評価項目 | ［主要評価項目］<br>・JTE-350 の陽性率<br>プリック実施 15 分後の膨疹の平均径（長径と短径の平均値）が 3 mm 以上を陽性とする。<br>［重要な副次的評価項目］<br>・JTE-350 の長径の陽性率<br>プリック実施 15 分後の膨疹の長径が 3 mm 以上を陽性とする。<br>［その他の副次的評価項目］<br>・JTE-350 の膨疹の長径，短径及び平均径<br>・JTE-350 の紅斑の長径，短径及び平均径 |
| 安全性評価項目 | 自覚症状，他覚所見及び退院確認 |
| 被験者数 | 投与症例数：30 例 |
| 治験開始日 | 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（第 1 例目の同意取得日） |
| 治験終了日 | 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（全症例の観察が終了した日） |

#### 2.5.4.2 被験者集団

ヒスタミンは，典型的なI型アレルギー反応である膨疹と発赤反応を誘発する原因物質である。ヒスタミンによる皮膚反応は，基本的に被験者背景に関わらず発現し，30分以内に徐々に消失する[9]。つまり，ヒスタミン二塩酸塩溶液を用いた皮膚テストでは，主に投与されたヒスタミンの血管作用効果（血管拡張，血管透過性亢進）に起因した，膨疹及び発赤反応が特徴的である即時反応が認められる。そのため，健康成人及びアレルギー患者いずれにおいても，反応性は変わらないと考えられた。

また，国内では成人・小児とも同じガイドラインの下[6), 7)]，ヒスタミン試薬調製液による皮膚テスト（プリックテスト）が行われており，欧州においても成人と小児でのヒスタミン二塩酸塩10 mg/mL 溶液の使用法に関する区別は行われていない[10)]。また，成人と小児でヒスタミン二塩酸塩の反応性が異ならないとの報告がある[11), 12)]。

以上より，ヒスタミン二塩酸塩の生理作用や安全性は小児を含めた実臨床において許容されていることから，健康成人を対象被験者とした。

#### 2.5.4.3 治験デザイン

有効性の評価資料とした第III相臨床試験は二重盲検法により実施した。また，国内ガイドラインにおいて，滅菌生理食塩水を陰性対照とすることが規定されているが，本剤はグリセリンを含有することから，グリセリンを含むアレルゲンスクラッチエキス対照液「トリイ」を陰性対照として設定した。

#### 2.5.4.4 解析結果

##### 2.5.4.4.1 解析対象集団

有効性解析対象集団については，治験実施計画に適合した症例を解析対象とした PPS（per protocol set）及び有効性評価が可能な最大の解析対象集団として FAS（full analysis set）を設定し，FAS を主たる解析集団として検討した。各解析対象集団の定義を以下に示した。

(1) FAS

治験薬が投与され，プリック実施部位2カ所について，膨疹径（長径及び短径）の測定値がある集団

(2) PPS

FAS のうち，以下のいずれかに該当する症例を除いた集団

1) 陰性対照薬において陽性を示した症例

プリック実施15分後の膨疹の平均径が3 mm以上を陽性とする。

2) 有効性評価に影響を与える重大な逸脱（例 抗ヒスタミン薬の投与）が判明した症例

#### 2.5.4.4.2 被験者背景

有効性解析対象集団の被験者背景を表 3 に示した。

性別について，男女の比率は同じであった。年齢，身長，体重及び BMI については，特筆すべき事項はなかった。合併症については，季節性アレルギー性疾患が 4 例に認められたが，いずれの症例も治験期間中に症状は無く，加療もされていなかった。併用薬については，解熱鎮痛消炎剤を治験開始 14 日以上前に使用した 1 例のみであり，選択基準に違反及び除外基準に抵触するものではなかった。

**表 3 被験者背景**

n = 30

| | | |
|---|---|---|
| 性別 | 男性 | 15 (50.0%) |
| | 女性 | 15 (50.0%) |
| 年齢（歳） | 平均値±標準偏差 | 28.9 ± 5.9 |
| 身長（cm） | 平均値±標準偏差 | 164.45 ± 8.53 |
| 体重（kg） | 平均値±標準偏差 | 55.79 ± 8.46 |
| BMI | 平均値±標準偏差 | 20.54 ± 1.91 |
| 既往歴 | 有 | 0 (0%) |
| | 無 | 30 (100%) |
| 合併症 | 有 | 4 (13.3%) |
| | 無 | 26 (86.7%) |
| 併用薬 | 有 | 1 (3.3%) |
| | 無 | 29 (96.7%) |
| 併用療法 | 有 | 0 (0%) |
| | 無 | 30 (100%) |

表中の数値（記述統計量を除く）は各項目に該当する例数を表し，カッコ内の数値は全被験者数に対する比率（%）を示す。
FAS 解析対象集団
Source: CTD5.3.5.1-1 表 11.2-1

#### 2.5.4.4.3 有効性の結果

(1) 主要評価項目

JTE-350 の膨疹（平均径）の陽性率及びその両側 95%信頼区間を表 4 に示した。

被験者 30 例中，JTE-350 の膨疹（平均径）はすべて 3 mm 以上であり，その陽性率は 100%であった。両側 95%信頼区間の下限値は 88.4%であり，信頼下限として設定した 75%を上回った。

**表 4　JTE-350 の膨疹（平均径）の陽性率**

n = 30

| 陽性<br>被験者数 | 陽性率<br>（%） | 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

(2) 重要な副次的評価項目

JTE-350 の膨疹（長径）の陽性率及び両側 95%信頼区間を表 5 に示した。

被験者 30 例中，JTE-350 の膨疹（長径）はすべて 3 mm 以上であり，その陽性率は 100%であった。両側 95%信頼区間の下限値は 88.4%であり，信頼下限として設定した 75%を上回った。

**表 5　JTE-350 の膨疹（長径）の陽性率**

n = 30

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

陽性：膨疹の長径が 3 mm 以上
FAS 解析対象集団
Source: CTD5.3.5.1-1 表 11.4-2

(3) その他の副次的評価項目

1) 治験薬別の膨疹及び紅斑

(a) 膨疹の長径，短径及び平均径

治験薬別の膨疹（長径，短径及び平均径）の記述統計量を表 6 に示した。

JTE-350 の膨疹の長径，短径及び平均径の平均値±標準偏差は，それぞれ 8.65 ± 1.66 mm，6.87 ± 1.04 mm 及び 7.758 ± 1.051 mm であり，陰性対照薬では膨疹は認められなかった。

**表 6　治験薬別の膨疹の長径，短径及び平均径**

n = 30

| 治験薬 | | 膨疹（長径） | 膨疹（短径） | 膨疹（平均径） |
|---|---|---|---|---|
| JTE-350 | 最大 | 14.5 | 9.0 | 10.00 |
| | 最小 | 6.5 | 5.0 | 5.75 |
| | 平均 | 8.65 ± 1.66 | 6.87 ± 1.04 | 7.758 ± 1.051 |
| 陰性対照薬 | 最大 | 0.0 | 0.0 | 0.00 |
| | 最小 | 0.0 | 0.0 | 0.00 |
| | 平均 | 0.00 | 0.00 | 0.000 |

単位：mm，平均：平均値±標準偏差
FAS 解析対象集団
Source: CTD5.3.5.1-1 表 11.4-3

(b) 紅斑の長径，短径及び平均径

治験薬別の紅斑（長径，短径及び平均径）の記述統計量を表 7 に示した。

JTE-350 の紅斑の長径，短径及び平均径の平均値±標準偏差は，それぞれ 34.42 ± 9.79 mm, 24.50 ± 7.40 mm 及び 29.458 ± 8.103 mm であり，陰性対照薬では，それぞれ 3.52 ± 1.02 mm, 2.88 ± 0.87 mm 及び 3.200 ± 0.915 mm であった。

**表 7　治験薬別の紅斑の長径，短径及び平均径**

n=30

| 治験薬 | | 紅斑（長径） | 紅斑（短径） | 紅斑（平均径） |
|---|---|---|---|---|
| JTE-350 | 最大 | 54.0 | 42.0 | 45.00 |
| | 最小 | 11.0 | 8.0 | 9.50 |
| | 平均 | 34.42 ± 9.79 | 24.50 ± 7.40 | 29.458 ± 8.103 |
| 陰性対照薬 | 最大 | 5.0 | 5.0 | 5.00 |
| | 最小 | 0.0 | 0.0 | 0.00 |
| | 平均 | 3.52 ± 1.02 | 2.88 ± 0.87 | 3.200 ± 0.915 |

単位：mm，平均：平均値±標準偏差
FAS 解析対象集団
Source: CTD5.3.5.1-1 表 11.4-4

2) 治験薬別の膨疹の陽性率

被験者 30 例中，JTE-350 の膨疹（平均径）の陽性被験者数は 30 例であり，その陽性率は 100%であった。被験者 30 例中，陰性対照薬の膨疹（平均径）の陽性被験者はなかったため，陽性率は 0%であった。

(4) 部分集団における結果の比較

1) 年齢による比較

第 III 相臨床試験における解析対象集団は健康成人 30 例であり，年齢による層別解析は実施していない。

なお，海外における本剤の用法・用量は成人と小児と同じであり [13]，小児に対しても一般的に使用されている [14), 15), 16), 17)]。また，ヒスタミン二塩酸塩溶液を用いた膨疹反応において，小児の膨疹径が成人と同様であること [11)]や小児の平均膨疹径が 3 mm を超えていること [12)]が報告されている。よって，小児においても成人と同様にヒスタミン二塩酸塩は陽性対照として使用可能であると考えられる。

以上のことから本剤の年齢による有効性の違いはないと考えられる。

2) 性別による比較

第III相臨床試験における解析対象集団は30例であり，性別による層別解析は実施していない。

しかし，主要評価項目及び副次的評価項目である JTE-350 の膨疹（平均径及び長径）の陽性率が 100%であり，被験者の内訳は男性 15 例，女性 15 例と同数であったことから，性別による有

効性の違いはないと考えられた。欧州においても男女でのヒスタミン二塩酸塩 10 mg/mL 溶液の使用法に関する区別は行われていない[10)]。

以上のことから本剤の性別による有効性の違いはないと考えられる。

(5) 推奨用法・用量

Soluprick® Positive control の製品概要[13)]に用法・用量の項に使用方法として，以下のことが記載されている。

- 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。
- 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。
- 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。
- 3 mm 以上の膨疹は陽性反応と考えられる。

JTE-350 の臨床試験においては，前腕屈側部に治験薬（JTE-350 及び陰性対照薬）各 1 滴を，定められた順序で付属のスポイトにて異なる箇所に滴下し，各滴下部の皮膚表面にプリック法で傷をつけるという方法で実施した。JTE-350 においても既存アレルゲンエキスと同様に，用法・用量として「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 滴を滴下する」とすることで問題ないと考えられる。

### 2.5.5 安全性の概括評価

本剤の安全性の主要な評価は, 国内で実施した第 III 相臨床試験（治験実施計画書番号 : 350-3-1）にて行った。

これらの詳細は臨床的安全性の概要（CTD2.7.4）及び個々の試験のまとめ（CTD2.7.6）に示した。

#### 2.5.5.1 安全性の評価方法

第 III 相臨床試験（治験実施計画書番号：350-3-1）における安全性の評価方法の概略を以下に示した。

(1) 安全性解析対象集団

治験薬が投与され，安全性評価項目の調査が実施されたすべての被験者を安全性解析対象集団とした。

(2) 人口統計学的特性及びその他の特性

安全性解析対象集団は FAS と同一集団であり，その被験者背景は 2.5.4.4.2 被験者背景の項に記載した。

(3) 安全性の評価方法

安全性評価項目は，自覚症状，他覚所見及び退院確認とした。なお，本治験がヒスタミン二塩酸塩による皮膚反応を誘発する試験であることから，SPT 実施部位において，I 型アレルギー反応に特徴的な皮膚症状を呈することは避けられない。そのため，SPT 実施部位に限定して発生する皮膚症状（かゆみ，痛み，膨疹，紅斑など）は有害事象とせず，自覚症状及び他覚所見として別途評価した。

### 2.5.5.2 同種・同効品に見られる特徴的な有害事象

該当なし。

### 2.5.5.3 非臨床試験成績から得られた安全性情報に関する考察

該当なし。

### 2.5.5.4 被験者集団

安全性評価の対象とした第 III 相臨床試験の安全性解析対象例を表 8 に示した。

**表 8 被験者数の内訳**

| | 被験者数 |
|---|---|
| 薬剤番号を割り付けられた被験者数 | 30 |
| 投与被験者数 | 30 |
| 安全性解析対象除外被験者数 | 0 |
| 安全性解析対象被験者数 | 30 |

また，以下の被験者は対象に含めなかった。これらの被験者集団に対する安全性は確立されていない。

- 脳，肝，腎，心，肺，消化器，血液，内分泌系，代謝系及び精神系などに重篤な既往のある者
- SPT 実施前 14 日から実施前日までに実施された事前検査の結果，以下のいずれかに該当する者
  - 血圧，脈拍数が施設基準値を逸脱した者
  - 標準 12 誘導心電図にて臨床上問題となる所見が認められた者
  - HBs 抗原，HCV 抗体，梅毒検査（TP 抗体法），又は HIV 抗原・抗体が陰性と判定されなかった者
  - 治験への参加に差し支えがあると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
- 重篤な薬物アレルギーの既往のある者又は過去に皮膚テスト（SPT，スクラッチテスト又は皮内テスト）にて，全身性のアレルギー症状が発現したことのある者
- グリセリン又はフェノールに対してアレルギー又は過敏症の既往のある者
- 薬物依存症あるいはアルコール依存症の既往又は合併のある者
- SPT 実施前 14 日以内に下記の薬剤を注射又は経口にて使用している者

– 三環系抗うつ薬，四環系抗うつ薬
- SPT 実施前 7 日以内に下記の薬剤を使用している者
– 抗ヒスタミン薬（OTC 薬及び漢方薬を含む。注射，経口又は前腕屈側部への外用）
– 抗ヒスタミン作用を有する抗精神病薬（クロルプロマジン，レボメプロマジン，クロザピン，オランザピンなど。注射又は経口）
- SPT 実施前 3 日以内に下記の薬剤を注射又は経口にて使用している者
– β 遮断薬，モノアミン酸化酵素阻害薬（MAO 阻害薬），カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ阻害薬（COMT 阻害薬）
– ドパミン，レボドパ
- SPT 実施前 21 日以内に，前腕屈側部に下記の薬剤を使用した者
– ステロイド外用剤（OTC 薬を含む）
- SPT 実施前 1 日以内に，下記の薬剤を使用している者
– 前腕屈側部への外用剤（OTC 薬及び漢方薬を含む）
– β 刺激薬（経口，吸入，注射，外用）
- SPT 実施前 12 週以内に国内未承認薬を使用している者
- 前腕屈側部に皮膚反応の評価に影響を及ぼすような皮膚疾患，傷，その他処置の跡を有する者
- 機械性蕁麻疹の既往又は合併している者
- SPT 実施前 7 日以内に感染症又は感冒に罹患した者
- 悪性腫瘍の既往が事前検査日前 5 年以内にある者
- 授乳中又は事前検査にて妊娠していないことが確認できなかった女性
- 男性及び妊娠可能な女性の場合，同意取得時からすべての調査が終了するまでの間，適切な方法で避妊することに同意が得られなかった者

#### 2.5.5.5 有害事象

安全性評価の対象とした第 III 相臨床試験の安全性評価結果の要約を表 9 に示した。

第 III 相臨床試験では，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。

**表 9　安全性評価結果の要約**

n = 30

| 有害事象の種類 | 例数 | 発現率（%） |
|---|---|---|
| 全有害事象発現例数 | 0 | 0 |
| 高度な有害事象発現例数 | 0 | 0 |
| 副作用発現例数 | 0 | 0 |
| 重篤な有害事象発現例数 | 0 | 0 |
| 重篤な副作用発現例数 | 0 | 0 |
| 死亡 | 0 | 0 |
| 有害事象による中止 | 0 | 0 |

安全性解析対象集団
Source: CTD5.3.5.1-1 表 12.2-1

### 2.5.5.6　死亡及び重篤な有害事象

該当なし。

### 2.5.5.7　重要な有害事象

該当なし。

### 2.5.5.8　皮膚プリックテスト実施部位における自覚症状及び他覚所見

治験実施計画書に従い SPT 実施部位に限定して発生する皮膚症状（かゆみ，痛み，膨疹，紅斑など）は有害事象とせず，自覚症状及び他覚所見として症状ごとに表 10 にまとめた。

プリック実施から 2 時間後調査時点までに，SPT 実施部位における自覚症状及び他覚所見は，JTE-350，陰性対照薬でそれぞれ 30 例（100%），29 例（96.7%）に認められた。その内，2 時間後調査時点まで持続していたものは JTE-350 の 1 例（3.3%）であった。

「かゆみ」は JTE-350，陰性対照薬でそれぞれ 26 例（86.7%），2 例（6.7%）に認められたが 2 時間後調査時ではすべて消失していた。

「痛み」は JTE-350，陰性対照薬でそれぞれ 2 例（6.7%），1 例（3.3%）に認められたが 2 時間後調査時ではすべて消失していた。

「膨疹」は JTE-350 の 30 例（100%）すべてに認められたが，2 時間後調査時では消失していた。陰性対照薬には膨疹は見られなかった。

「紅斑」は JTE-350，陰性対照薬でそれぞれ 30 例（100%），29 例（96.7%）に認められた。JTE-350 の 1 例（3.3%）のみ 2 時間後調査時でも持続していたが，治験責任医師により「紅斑消失傾向あり観察終了とする」と判断され，観察終了とされた。

「その他」として違和感が陰性対照薬で 1 例（3.3%）に認められたが，2 時間後調査時では消失していた。

**表 10　SPT 実施部位における自覚症状及び他覚所見**

n = 30

| 症状 | JTE-350 | | 陰性対照薬 | |
|---|---|---|---|---|
| | プリック実施～2 時間後調査まで | 2 時間後調査時 | プリック実施～2 時間後調査まで | 2 時間後調査時 |
| 症状「有」 | 30 (100%) | 1 (3.3%) | 29 (96.7%) | 0 (0%) |
| かゆみ | 26 (86.7%) | 0 (0%) | 2 (6.7%) | 0 (0%) |
| 痛み | 2 (6.7%) | 0 (0%) | 1 (3.3%) | 0 (0%) |
| 膨疹 | 30 (100%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| 紅斑 | 30 (100%) | 1 (3.3%) | 29 (96.7%) | 0 (0%) |
| その他 | 0 (0%) | 0 (0%) | 1* (3.3%) | 0 (0%) |

*：違和感
表中の数値は各項目に該当する例数を表し，カッコ内の数値は全例数に対する比率（%）を示す。
安全性解析対象集団
Source: CTD5.3.5.1-1 表 12.4-1

### 2.5.5.9　臨床検査

臨床検査は治験参加の採否判断にのみ使用し安全性評価項目として設定しなかった。

### 2.5.5.10　部分集団解析

#### 2.5.5.10.1　内因性要因

内因性要因による安全性の検討は行わなかった。

#### 2.5.5.10.2　外因性要因

外因性要因による安全性の検討は行わなかった。

### 2.5.5.11　小児に対する投与

第 III 相臨床試験において，小児に対する投与はされていない。

なお，国内では成人・小児とも同じガイドラインの下[6), 7)]，ヒスタミン試薬調製液による SPT が行われている。また，海外における Soluprick® Positive control の用法・用量は成人と小児で同じであり，小児に関する特別な記載はない[13)]。欧州では，小児に対しても一般的に使用されている[14), 15), 16), 17)]。

Soluprick® Positive control の小児に関する市販後安全性情報は, 17 歳未満の患者において非重篤な副作用として過敏症の 1 例が自発報告されているのみである。

### 2.5.5.12　薬物乱用，依存性

本剤の乱用，依存性の報告はない。本剤の用途及び用法・用量から乱用，依存性を誘発する可能性はないと考えられる。

### 2.5.5.13 過量投与

本剤の臨床試験において過量投与された症例はなかった。

海外において市販後の自発報告で「偶発的過量投与」の非重篤の副作用が 1 例報告されている。本事象は皮膚テスト（プリック／スクラッチテスト）用である Soluprick® Positive control を，皮内投与した事例である。一般的に皮内投与に適したヒスタミン濃度は，皮膚テストに用いる 100 分の 1 程度であり, 本事例は Soluprick® Positive control を希釈せずに用いたことによる過量投与であった。本症例は投与後に悪寒，紅斑，注射部位蕁麻疹が認められたが，血圧は安定しており，喘息様反応も認められなかった。抗ヒスタミン薬（セチリジン）が投与され，症状は回復した。

その他に本剤の過量投与に関する報告はない。

本剤の用途及び用法・用量から過量投与される可能性は極めて低いと考えられる。

### 2.5.5.14 海外臨床試験データ

海外において本剤の臨床試験は実施されていない。

なお，本剤と同じヒスタミン二塩酸塩溶液であるが，緩衝液等の組成が異なる製剤を用いて実施した臨床試験（[redacted]）の概要を表 11 に示した。

40 例の被験者に 2，10，50 mg/mL ヒスタミン二塩酸塩/フェノール含有リン酸緩衝液及び同濃度のヒスタミン二塩酸塩/重炭酸塩緩衝液を用いて SPT が実施された。いずれの被験者においても有害事象は認められなかった。なお，被験薬に含まれるフェノールの濃度は 5.60 mg/mL であり，本剤の 5.10 mg/mL と異なる。

**表 11 海外臨床試験（[redacted]）概要**

| 試験区分 | 試験略名 | 試験デザイン | 対象 | 投与方法及び投与量 | 投与症例数 | 投与回数 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 IV 相 | BE 試験 | 非盲検法用量反応 | IgE 依存性アレルギー疾患の既往歴のある患者 | Skin Prick Test (SPT)<br><br>被験薬：ヒスタミン二塩酸塩 2，10，50 mg/mL，フェノール含有リン酸緩衝液<br>対照薬：ヒスタミン二塩酸塩 2，10，50 mg/mL，重炭酸塩緩衝液 | 40 例 | 1 回 |

Source：CTD 5.3.6-9 抜粋。

## 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

### 2.5.6.1 ベネフィット

(1) 本剤は簡便に使用できる陽性対照薬である。

皮膚テスト実施時の陽性対照として，本剤は希釈調製が不要な，簡便に使用できる陽性対照薬である。

(2) 本剤は再現性の高い陽性対照薬である。

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，第 III 相臨床試験でも良好な陽性反応が確認されている。

したがって，本剤は再現性の高い陽性対照薬である。

(3) 本剤は，皮膚テストの陽性対照薬として安全である。

第 III 相臨床試験において副作用は認められなかった。したがって，本剤は皮膚テストに使用できる安全な陽性対照薬である。

### 2.5.6.2 リスク

(1) 非臨床試験及び本剤の特性から想定されるリスク

非臨床試験から想定されるリスクはない。

(2) 第 III 相臨床試験から想定されるリスク

第 III 相臨床試験において，有害事象はなかった。

なお，SPT 実施部位における皮膚反応は有害事象とは別に評価し，膨疹及び紅斑が全 30 例（100%），かゆみが 26 例（86.7%），痛みが 2 例（6.7%）に認められた。これらの事象は，紅斑の 1 例（3.3%）を除き，SPT 実施 2 時間後にすべて消失が確認された。

(3) 市販製品から想定されるリスク

1) Soluprick® Positive control の製品概要から想定されるリスク

ALK 社が欧州等で販売している Soluprick® Positive control は本剤と同一のものであり，その製品概要には以下の内容が記載されている。

> 【特別な警告及び使用上の注意】
>
> 患者が以下の疾患の 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，テストに用いる部位の皮膚病変，テストに用いる部位の活動期の皮膚描記症，（アトピー性）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の結果の解釈に影響する可能性がある。
>
> 腋窩リンパ節郭清の場合は，反対側の腕で皮膚テストを実施するのが望ましい。

Soluprick® Positive control の製品概要に記載されているように，全身症状を有する疾患や投与部位に皮膚炎等の疾患を有する場合は，皮膚テストの結果の解釈に影響する可能性がある。

### 2.5.6.3 結論

本剤は，皮膚テスト実施時に簡便に使用でき，再現性の高い陽性対照薬である。

### 2.5.7 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) Dreborg S. The skin prick test: methodological studies and clinical applications. Linköping University Medical Dissertations No. 239. Linköping; 1987.（CTD5.4-1）
6) 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）
7) 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）
8) 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）
9) 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）
10) 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.（CTD5.4-5）
11) 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.（CTD5.4-6）
12) 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.（CTD5.4-7）
13) Summary of Product Characteristics: Soluprick positive control, Soluprick negative control. ALK-Abelló A/S. 2014 Mar.（CTD5.4-8）
14) 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.（CTD5.4-9）
15) Roberts G, Lack G. Diagnosing peanut allergy with skin prick and specific IgE testing. J Allergy Clin Immunol. 2005 Jun;115(6):1291-6.（CTD5.4-10）
16) 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.（CTD5.4-11）

17) 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.（CTD5.4-12）