ヒスタミン二塩酸塩

第 2 部 CTD の概要（サマリー）

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

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

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要 4

2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 4
2.7.1.4 付録 4

略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
陰性対照薬	アレルゲンスクラッチエキス対照液「トリイ」
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

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

2.7.1.1 背景及び概観

JTE-350（以下，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として，健康成人男女を対象として，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 相臨床試験を実施した。実施した臨床試験はこの第 III 相臨床試験 1 試験のみである。

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 JTE-350 の生物薬剤学に関連する試験は実施しなかった。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当しない。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当しない。

2.7.1.4 付録

該当しない。

ヒスタミン二塩酸塩

第 2 部 CTD の概要（サマリー）

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理の概要

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

2.7.2 臨床薬理の概要 4

2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 4
2.7.2.4 特別な試験 4
2.7.2.5 付録 4

略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
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

2.7.2 臨床薬理の概要

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要の項で述べたように，JTE-350 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（本剤の有効成分）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。

2.7.2.1 背景及び概観

該当しない。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

該当しない。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当しない。

2.7.2.4 特別な試験

該当しない。

2.7.2.5 付録

該当しない。

ヒスタミン二塩酸塩

第 2 部 CTD の概要（サマリー）

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

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

2.7.3 臨床的有効性 4

2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 有効性評価の対象とした臨床試験 4
2.7.3.1.2 試験デザイン 5
2.7.3.1.3 対象被験者 5
2.7.3.1.4 有効性評価項目 5
2.7.3.1.5 目標症例数 5
2.7.3.1.6 解析対象集団 6
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.3.2.1 第 III 相臨床試験［350-3-1］ 6
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 10
2.7.3.3.1 試験対象集団（被験者背景） 10
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 11
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 11
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 11
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 12
2.7.3.6 付録 12

略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
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）
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）
陰性対照薬	アレルゲンスクラッチエキス対照液「トリイ」
日局	日本薬局方
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

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性評価の対象とした臨床試験

JTE-350（以下，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 1 に示した。

表 1　治験計画概要

項目	内容
治験略名 （計画書番号）	第 III 相臨床試験 （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 ・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 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」 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］ ・JTE-350 の陽性率 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。 ［重要な副次的評価項目］ ・JTE-350 の長径の陽性率 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。 ［その他の副次的評価項目］ ・JTE-350 の膨疹の長径，短径及び平均径 ・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）

2.7.3.1.2 試験デザイン

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て実施した。また,国内ガイドライン[1)]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。

2.7.3.1.3 対象被験者

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[2)]。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る。

また，国内では成人・小児とも同じガイドライン[1), 3)]の下，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[4)]。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[5), 6)]。よって健康成人による臨床成績を小児に外挿は可能と判断した。

以上より，第III相臨床試験の対象被験者は，健康成人とした。

2.7.3.1.4 有効性評価項目

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り,本剤においても膨疹及び紅斑の大きさを指標として評価した。

主要評価項目は，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以上を陽性として，その陽性率を検討した。

また，重要な副次的評価項目はプリック実施15分後の膨疹の長径が3 mm以上を陽性として，その陽性率を検討した。その他の副次的評価項目として膨疹及び紅斑の長径，短径及び平均径を設定した。

2.7.3.1.5 目標症例数

第III相臨床試験における目標症例数及びその設定根拠を以下に示した。

目標症例数：30例

〔設定根拠〕

日本人の母集団で陽性となる割合を95%と期待し，非劣性マージンを20%，有意水準を片側2.5%として二項分布に基づく正確な検出力を被験者数ごとに計算した結果，組み入れ例数が27例以上であれば検出力がほぼ80%を上回った。本例数に陰性対照薬にて陽性を示す割合を最大でも10%と考え，目標例数を30例とした。

2.7.3.1.6 解析対象集団

第 III 相臨床試験における解析対象集団を以下に示した。

(1) FAS（full analysis set）

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（per protocol set）

FAS のうち，以下のいずれかに該当する症例を除いた集団

- 陰性対照薬で陽性を示した症例
  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。
- 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

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 第 III 相臨床試験［350-3-1］

（評価資料，CTD5.3.5.1-1）

(1) 試験対象集団

1) 対象被験者

・健康成人男女

2) 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

・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*

*: 事前検査日の最初の調査を実施する前に, 治験参加予定者より同意を文書で取得する。

3) 除外基準

・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**

*: 事前検査時における臨床検査項目の再検査は原則として実施しない。ただし，理由が妥当と判断される場合は再検査を実施し，その結果を事前検査の値として用いる。

**: 事前検査時の臨床検査項目に基準値からの逸脱が見られた場合，その逸脱が生理的な変動や一過性の変動と考えられる場合については，治験責任医師又は治験分担医師が，他の事前検査結果と併せて医学的見地から総合的に治験参加の適否を判断する。

・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
・SPT 実施前 12 週以内に医療機器を含む他の治験又は臨床研究に参加し，治験薬又は試験薬（プラセボを含む）の投与あるいは処置を受けた者
・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
・その他，本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により判断された者

4) 被験者の内訳

57 例の健康成人から同意を取得した。そのうち 30 例に治験薬（JTE-350 及び陰性対照薬）が投与され，治験を中止した被験者はなかった。なお，本治験の割付方法は投与部位別（手首側及び肘側）であり，薬剤番号を割り付けられた被験者すべてに JTE-350 及び陰性対照薬のいずれも使用した。（Source: CTD5.3.5.1-1 図 10.1-1）

5) 有効性解析対象集団

治験薬を投与されたすべての被験者（30 例）が FAS の解析対象となった。FAS のうち，陰性対照薬で陽性を示した被験者又は有効性評価に影響を与える重大な逸脱が判明した被験

者を除く集団を PPS とした。本治験では，有効性評価に影響を与える重大な逸脱に該当する症例は発生しなかった。また，開鍵の結果，陰性対照薬で陽性を示した被験者は認められなかったため，本治験では，FAS と PPS は同一の集団となった。

6) 被験者背景

有効性解析対象集団の被験者背景を表 2 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 2　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) 有効性の要約

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 3 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 3　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

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 4 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 4　JTE-350 の膨疹（長径）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

(a) 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 5 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 5　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 6 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 6　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

(b) 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。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

実施された試験は 1 試験のみであり，個々の試験を比較する資料はない。

以下に JTE-350 第 III 相臨床試験の結果から該当する項目について記載する。

2.7.3.3.1　試験対象集団（被験者背景）

(1) 被験者における疾患の特性

該当しない。

(2) 試験間又は試験グループ間における試験対象集団の基準値特性の差異

該当しない。

(3) 主たる有効性の評価対象となった試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差異

ヒスタミンによる皮膚反応は，基本的に被験者背景にかかわらず発現し，30 分以内に徐々に消失する [2)]。すなわち，ヒスタミン二塩酸塩溶液を用いた SPT 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 [1), 3)]，ヒスタミン試薬調製液による SPT 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 [4)]。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 [5), 6)]。したがって，本治験の試験対象集団となった被験者（健康成人）と市販後に使用が予想される小児を含む患者集団との間に大きな差はないと考えられた。

(4) 試験から脱落した患者の数, 中止時期（治験期間中あるいは追跡期間中の試験日・来院時期）, 投与中止理由についての評価

該当する被験者はなかった。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

実施された試験は 1 試験のみであり，個々の試験を比較する資料はない。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 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 [7)]，小児に対しても一般的に使用されている [8), 9), 10), 11)]。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 [5)] や小児の平均膨疹径が 3 mm を超えていること [6)]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。

2.7.3.3.3.2 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 [4)]。

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。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

Soluprick® Positive control の製品概要 [7)]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。

本剤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された。本剤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。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

該当なし。

2.7.3.6 付録

該当しない。

ヒスタミン二塩酸塩

第 2 部 CTD の概要（サマリー）

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

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
2.7.4 臨床的安全性 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 7
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 8
2.7.4.2 有害事象 9
2.7.4.2.1 有害事象の解析 9
2.7.4.2.2 比較的よく見られる有害事象 10
2.7.4.2.3 死亡 10
2.7.4.2.4 重篤な有害事象（死亡を除く） 10
2.7.4.2.5 重要な有害事象 10
2.7.4.2.6 器官別大分類別の有害事象 10
2.7.4.2.7 本剤に特徴的な有害事象 10
2.7.4.2.8 個別有害事象の文章による説明 10
2.7.4.2.9 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 10
2.7.4.3 臨床検査値の評価 11
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 11
2.7.4.5 特別な被験者集団及び状況下における安全性 12
2.7.4.5.1 内因性要因 12
2.7.4.5.2 外因性要因 12
2.7.4.5.3 小児に対する投与 12
2.7.4.5.4 薬物相互作用 12
2.7.4.5.5 妊娠及び授乳時の使用 12
2.7.4.5.6 過量投与 12
2.7.4.5.7 薬物乱用 13
2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象 13
2.7.4.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 13
2.7.4.5.10 海外における臨床試験成績 13
2.7.4.6 市販後データ 13
2.7.4.6.1 国内の市販後データ 13
2.7.4.6.2 海外の市販後データ 13
2.7.4.7 安全性の結論 18
2.7.4.8 付録 18

略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
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）
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）
MAO	モノアミン酸化酵素（monoamine oxidases）
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集日本語版 （medical dictionary for regulatory activities/J）
OTC	一般用医薬品（over the counter）
PSUR	定期的安全性最新報告（periodic safety update report）
SPT	皮膚プリックテスト（skin prick test）
SOC	MedDRA の器官別大分類（system organ class）
TP	梅毒トレポネーマ（Treponema Pallidum）
陰性対照薬	アレルゲンスクラッチエキス対照液「トリイ」
日局	日本薬局方
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

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

JTE-350（以下，本剤）の安全性の評価は，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 1 に示した。

また，本剤は 1985 年にスイスで承認を得たのを初め，2014 年 7 月現在，欧州及び中国の 18 ヵ国で承認されており，かつ，40 ヵ国以上で販売実績があり，その市販後安全性情報を安全性評価の参考とした（2.7.4.6 市販後データ）。

表 1　治験計画概要

項目	内容
治験略名 （計画書番号）	第 III 相臨床試験 （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 ・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 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」 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] JTE-350 の陽性率 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。 [重要な副次的評価項目] JTE-350 の長径の陽性率 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。 [その他の副次的評価項目] JTE-350 の膨疹の長径，短径及び平均径 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）

2.7.4.1.1.2 臨床的安全性の解析対象集団

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。

2.7.4.1.1.3 臨床的安全性の評価方法

2.7.4.1.1.3.1 調査項目

本剤の臨床的安全性を評価するために調査した項目を表 2 に示した。

表 2 安全性評価に関する調査項目

調査項目	内容
安全性調査項目	・自覚症状，他覚所見 ・退院確認

2.7.4.1.1.3.2 評価基準

本剤の臨床的安全性は，自覚症状及び他覚所見を主たる評価項目として評価した。以下に示す基準に該当する自覚症状及び他覚所見における変化を有害事象とみなし，調査した。

(1) 有害事象の定義

有害事象とは，治験薬を投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとと定義した。必ずしも当該治験薬の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。すなわち，有害事象とは，治験薬を投与された際に起こる，あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む），症状，又は病気のことであり，当該治験薬との因果関係の有無は問わない。

以下に示す基準に該当する自覚症状及び他覚所見における変化を有害事象とした。

- 自覚症状及び他覚所見において，治験薬投与開始後より SPT 実施日の調査終了時までに「新たな異常の発現」が認められた場合。
- 治験実施計画書に規定されていない検査において，治験薬投与開始後より SPT 実施日の調査終了時までの測定値に臨床上問題となる変動があると判断した場合。
- 被験者に治験薬投与開始前から認められていた症状，生理検査及び臨床検査における異常が，治験薬投与開始後より SPT 実施日の調査終了時の間に増悪したために，何らかの処置を実施した場合，あるいは治験責任医師又は治験分担医師が，これらの症状又は異常の増悪を医学的に悪化であると判断した場合。

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は，有害事象とはしなかった。ただし，治験責任医師及び治験分担医師により，臨床上問題があると判断された場合は有害事象とした。

(2) 因果関係

治験薬と有害事象との因果関係は，3 段階（関連あり，関連あるかもしれない，関連なし）とし，「関連あり」及び「関連あるかもしれない」を副作用とした。

因果関係判定の参考基準を以下に示した。

＜参考基準＞

1) 関連あり

有害事象の発現及び回復（又は軽快）と治験薬投与との間に，しかるべき時間的関係が認められ，かつ以下のいずれかに該当する。

- 治験薬の薬理作用により発現が容易に推定される。
- 治験薬の投与中止，休薬あるいは減量により回復（又は軽快）が見られ，かつ，他の要因は考えられない。

科学的な方法（例えば，皮内反応など）により関連性が証明された。

2) 関連あるかもしれない

有害事象の発現及び回復（又は軽快）と治験薬投与との間に，しかるべき時間的関係が認められ，かつ以下のいずれかに該当する。

- 合併症，併用薬，併用療法などの他の要因が考えられない。
- 合併症，併用薬，併用療法などの他の要因と考えられるが，その変動域は予想の範囲外である。

3) 関連なし

有害事象の発現及び回復（又は軽快）と治験薬投与との間に，しかるべき時間的関係が認められない。

有害事象の発現及び回復（又は軽快）と治験薬投与との間に，しかるべき時間的関係が認められるが，合併症，併用薬，併用療法などの他の要因と考えられ，その変動域は予想の範囲内である。

(3) 重篤度

発現した有害事象が「重篤」に該当するか否かを判定した。以下に相当する有害事象を「重篤」とした。

1) 死亡：

死に至った症例。例えば顆粒球減少，骨髄抑制等から感染症を発症し，死亡した事例も含む。

2) 死亡につながるおそれのある症例：

有害事象が起こった際に患者が死の危険にさらされていた場合。

3) 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例：

有害事象の治療のために入院又は入院期間の延長になった場合であり，有害事象の治療のた

めに入院したが特に処置を行っていない場合（安静治療）も該当する。例えば，アナフィラキシーショック，偽膜性大腸炎で入院した場合等が該当する。なお，検査を行うための入院又は入院期間の延長，有害事象が治癒又は軽快しているものの経過観察のための入院は含まれない。

4) 障害：
日常生活に支障をきたす程度の機能不全の発現を示すもの。

5) 障害につながるおそれのある症例：
有害事象が起こった際に被験者が日常生活に支障をきたす程度の機能不全の発現の危険にさらされていた場合。

6) 1)から 5)までに掲げる症例に準じて重篤な症例：
即座に生命を脅かしたり，死や入院には至らなくとも，被験者を危機にさらしたり，「死に至る」，「永続的又は顕著な障害・機能不全に陥る」，「生命を脅かす」，「治療のため入院又は入院期間の延長が必要となる」ような結果に至らぬように処置を必要とするような重大な事象の場合（例えば，救急室等で短時間の集中治療を必要とする気管支痙攣等を示す）。

7) 後世代における先天性の疾病又は異常：
妊娠前又は妊娠中の医薬品等（治験薬を含む）による曝露により出生児に異常をきたした場合等。

(4) 重症度
有害事象の重症度は 3 段階（軽度，中等度，高度）とした。
臨床検査値などの重症度判定基準は，「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」を参考に（グレード 1：軽度，グレード 2：中等度，グレード 3：高度，と読み替える），被験者の全身状態，投与前値，転帰等を勘案して判定した。
重症度判定の参考基準は以下のとおりとした。

＜参考基準＞
1) 軽　度：　日常生活動作に支障なし。
2) 中等度：　日常生活動作を低下させた，あるいは影響を及ぼした。
3) 高　度：　日常生活動作を不能にした，あるいは死亡した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 臨床試験における曝露状況

第 III 相臨床試験において，組み入れられた症例 30 例すべてが，JTE-350 及び陰性対照薬の投与を受けた。投与量は皮膚テスト実施部位において各薬剤 1 滴で，投与回数は 1 回であった。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 健康成人対象試験の治験対象集団

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集団の被験者背景を表 3 に示した。

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。
安全性解析対象集団
Source: CTD5.3.5.1-1 付表 14.1.1

2.7.4.1.3.2 臨床試験から除外した被験者集団

安全性評価の対象とした第 III 相臨床試験で設定した除外基準を，以下に示した。

(1) 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
(2) 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

(3) 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
(4) 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
(5) 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
(6) 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

(7) 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）

(8) 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

(9) 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）

(10) 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）

(11) SPT 実施前 12 週以内に国内未承認薬を使用している者

(12) 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

(13) 機械性蕁麻疹の既往又は合併している者

(14) SPT 実施前 7 日以内に感染症又は感冒に罹患した者

(15) 悪性腫瘍の既往が事前検査日前 5 年以内にある者

(16) SPT 実施前 12 週以内に医療機器を含む他の治験又は臨床研究に参加し，治験薬又は試験薬（プラセボを含む）の投与あるいは処置を受けた者

(17) 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

(18) 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

(19) その他，本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により判断された者

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

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 4 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 4　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

2.7.4.2.2　比較的よく見られる有害事象

該当なし。

2.7.4.2.3　死亡

該当なし。

2.7.4.2.4　重篤な有害事象（死亡を除く）

該当なし。

2.7.4.2.5　重要な有害事象

該当なし。

2.7.4.2.6　器官別大分類別の有害事象

該当なし。

2.7.4.2.7　本剤に特徴的な有害事象

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，「2.7.4.2.9 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」に記載した。

2.7.4.2.8　個別有害事象の文章による説明

該当なし。

2.7.4.2.9　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 5 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%）でのみ認められた。

「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 5　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

2.7.4.3 臨床検査値の評価

第 III 相臨床試験では，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ていない。

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

第 III 相臨床試験では，生理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ていない。

2.7.4.5 特別な被験者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 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。

2.7.4.5.2 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。

2.7.4.5.3 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。

しかし，国内では成人・小児とも同じガイドライン[1), 3)]の下，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[7)]。欧州では，小児に対しても一般的に使用されている[8), 9), 10), 11)]。

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。

2.7.4.5.4 薬物相互作用

薬物相互作用を検討するための試験は実施していない。

本剤はヒスタミン二塩酸塩を用いた皮膚テスト用薬剤であり，この点を考慮すると以下の薬物相互作用が想定される[12)]。

抗ヒスタミン剤：抗ヒスタミン剤は，ヒスタミンの皮膚反応を抑制する。

三環系抗うつ剤：三環系抗うつ剤は，ヒスタミンの皮膚反応性を強力かつ持続的に低減させる。

β_2 作動薬：一般的に，経口テルブタリン及び非経口エフェドリン等はアレルゲン誘発膨疹を減弱させることが示されている。

ドパミン：ドパミンの点滴静注は，皮膚テストの反応を抑制する可能性がある。

β 遮断薬：プロプラノロール等は，皮膚テストの反応性を著しく高める可能性がある。

2.7.4.5.5 妊娠及び授乳時の使用

妊娠及び授乳時の被験者を対象とした臨床試験は，実施していない。

2.7.4.5.6 過量投与

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 件報告されている（表 8 参照）。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。また，投与は 1 回のみであり過量投与される可能性は極めて低いと考えられる。

2.7.4.5.7 薬物乱用

これまでに本剤の薬物依存性の報告はない。

2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象

これまでに本剤による離脱症状や反跳症状は報告されていない。

2.7.4.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤の自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関する報告はない。

2.7.4.5.10 海外における臨床試験成績

海外において本剤の臨床試験は実施されていない。

本剤と同じヒスタミン二塩酸塩溶液だが緩衝液の異なる製剤を用いた臨床試験が実施された（CTD5.3.6-9 参照）。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は 5.60 mg/mL であり，本剤 5.10 mg/mL と異なる。

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) 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 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。

2.7.4.6 市販後データ

2.7.4.6.1 国内の市販後データ

本剤は国内未承認であることから，国内における市販後のデータはない。

2.7.4.6.2 海外の市販後データ

海外では 1985 年 9 月 27 日にスイスにおいてアレルギー診断時の陽性対照用製剤（製品名 : Soluprick® Positive control）として承認され，2014 年 7 月現在，欧州及び中国の 18 ヵ国で承認されており，かつ，40 ヵ国以上で販売実績がある。国際誕生日を 1987 年 8 月 1 日とした EU での定

期的安全性最新報告（PSUR）が作成されている。申請者（日本たばこ産業株式会社）が入手した PSUR 一覧を表 6 に示した。

表 6　申請者が入手した海外における PSUR 一覧

	安全性情報収集対象期間
[redacted] PSUR	19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
[redacted] PSUR	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
[redacted] PSUR	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
[redacted] PSUR	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
[redacted] PSUR	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
[redacted] PSUR	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
[redacted] PSUR	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
[redacted] PSUR	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

(1) 使用患者数及び重篤な有害事象発生状況

Soluprick® Positive control の正確な使用患者数は不明である。Soluprick® Positive control の販売数について，表 7 に示した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに，Soluprick® Positive control が累計[redacted] 本販売され，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までの 4 年間に，[redacted] 本販売された。1 バイアルあたり約 40 人に使用されたと仮定すると，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに約[redacted] 万人，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までの 4 年間に約[redacted] 万人の患者に使用されたことになる。

Soluprick® Positive control 市販後における副作用発現件数を表 8 に示した。1995 年 1 月 1 日～2014 年 6 月 16 日までに，死亡又はその他の重篤な副作用は報告されていない。

表 7　Soluprick® Positive control の販売数

国名	期間内	累積
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted] *1	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Source: CTD5.3.6-8 Table 3 抜粋　　（次表に続く）
期間内は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
累積は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
*1：[redacted]

表 7　Soluprick® Positive control の販売数（続き）

国名	期間内	累積
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted] *2	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted] *1	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
計	[redacted]	[redacted]

Source: CTD5.3.6-8 Table 3 抜粋
期間内は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
累積は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
*1：[redacted]
*2：[redacted]

表 8　Soluprick® Positive control 市販後における副作用発現件数

MedDRA/J V17.0 SOC Preferred Term	自発報告（規制当局報告，文献を含む）				非介入市販後試験				合計
	重篤		非重篤		重篤		非重篤		累積総計
	期間内	累積	期間内	累積	期間内	累積	期間内	累積	
免疫系障害	--	--	**3**	**3**	--	--	--	--	**3**
過敏症	--	--	3	3	--	--	--	--	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	--	--	**4**	**6**	--	--	--	--	**6**
咳嗽			1	1					1
呼吸困難	--	--	1	3	--	--	--	--	3
咽頭紅斑	--	--	1	1	--	--	--	--	1
咽喉刺激感	--	--	1	1	--	--	--	--	1
胃腸障害	--	--	**2**	**3**	--	--	--	--	**3**
口の感覚鈍麻	--	--	1	1	--	--	--	--	1
口腔浮腫	--	--	--	1	--	--	--	--	1
舌腫脹			1	1					1
皮膚および皮下組織障害	--	--	**3**	**6**	--	--	--	--	**6**
紅斑	--	--	1	3	--	--	--	--	3
多汗症			1	1					1
発疹	--	--	1	1	--	--	--	--	1
蕁麻疹	--	--	--	1	--	--	--	--	1
筋骨格系および結合組織障害	--	--	**1**	**1**	--	--	--	--	**1**
四肢痛	--	--	1	1	--	--	--	--	1
一般・全身障害および投与部位の状態	--	--	**7**	**11**	--	--	--	--	**11**
無力症			1	1					1
悪寒	--	--	--	1	--	--	--	--	1
状態悪化	--	--	--	1	--	--	--	--	1
疲労	--	--	--	1	--	--	--	--	1
熱感			1	1					1
注射部位蕁麻疹	--	--	--	1	--	--	--	--	1
局所腫脹			1	1					1
倦怠感	--	--	2	2	--	--	--	--	2
異物感	--	--	1	1	--	--	--	--	1
治療用製品無効	--	--	1	1	--	--	--	--	1
傷害、中毒および処置合併症	--	--	--	**2**	--	--	--	--	**2**
偶発的過量投与	--	--	--	1	--	--	--	--	1
調剤過誤	--	--	--	1	--	--	--	--	1

Source: CTD5.3.6-8 Appendix 3A
期間内は 2010 年 3 月 14 日～2014 年 6 月 16 日
累積期間は 1995 年 1 月 1 日～2014 年 6 月 16 日

(2) 製品概要情報

Soluprick® Positive control の製品概要 [7]に以下の記載がある。

Soluprick Positive control（ヒスタミン二塩酸塩）はテスト後に投与部位に局所反応（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。

SOC	頻度	副作用
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

2.7.4.7 安全性の結論

PSUR における市販後の副作用報告において，いずれの調査期間においても死亡又はその他の重篤な副作用は報告されていない。

第 III 相臨床試験では有害事象を発現した被験者は認められなかった。有害事象とはしない SPT 実施部位における自覚症状及び他覚所見は，本剤及び陰性対照薬でそれぞれ認められたが，速やかに消失した。

したがって，本剤は陽性対照薬として安全であることが確認された。

2.7.4.8 付録

該当しない。

ヒスタミン二塩酸塩

第 2 部 CTD の概要（サマリー）

2.7 臨床概要

2.7.5 参考文献

日本たばこ産業株式会社

目次

2.7.5 参考文献 3

2.7.5 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) 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）
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. （CTD5.4-3）
4) 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）
5) 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）
6) 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）
7) Summary of Product Characteristics: Soluprick positive control, Soluprick negative control. ALK-Abelló A/S. 2014 Mar.（CTD5.4-8）
8) 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）
9) 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）
10) 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）
11) 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）
12) 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.（CTD5.4-13）

ヒスタミン二塩酸塩

第 2 部 CTD の概要（サマリー）
2.7 臨床概要
2.7.6 個々の試験のまとめ

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

2.7.6 個々の試験のまとめ 4

2.7.6.1 臨床試験一覧表 4

2.7.6.2 比較試験［350-3-1］ 5

2.7.6.2.1 治験実施計画の概要 5

2.7.6.2.2 統計及び解析手法 9

2.7.6.2.3 被験者の内訳 10

2.7.6.2.4 有効性の評価 10

2.7.6.2.5 安全性の評価 13

2.7.6.2.6 考察と全般的結論 15

2.7.6.3 引用する図表 17

略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
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）
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議（International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use）
LLT	MedDRA の下層語（lowest level term）
MAO	モノアミン酸化酵素（monoamine oxidases）
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集日本語版（medical dictionary for regulatory activities/J）
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）
PT	MedDRA の基本語（preferred term）
SOC	MedDRA の器官別大分類（system organ class）
SPT	皮膚プリックテスト（skin prick test）
TP	梅毒トレポネーマ（Treponema Pallidum）
陰性対照薬	アレルゲンスクラッチエキス対照液「トリイ」
日局	日本薬局方
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

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.1 臨床試験一覧表

実施した臨床試験は表 1 に示す 1 試験（JTE-350 第 III 相臨床試験）のみである。

表 1 臨床試験一覧

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	CTD 番号 ［計画書番号］
第 III 相	第 III 相臨床試験	無作為化 二重盲検法	健康成人男女	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。	30 例	1 回	5.3.5.1-1 ［350-3-1］

2.7.6.2 比較試験［350-3-1］

（評価資料：5.3.5.1-1）

2.7.6.2.1 治験実施計画の概要

(1) 治験の表題

JTE-350 第 III 相臨床試験 −健康成人を対象とした Skin Prick Test−

(2) 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。

(3) 治験実施医療機関

[redacted]

(4) 治験責任医師

[redacted]

(5) 公表文献（本治験結果の報告文献）

なし

(6) 治験期間

開始日（第 1 例目の同意取得日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

終了日（全症例の観察が終了した日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

(7) 治験デザイン

無作為化，二重盲検法

(8) 治験方法の概略

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。
投与回数	1 回
治験薬	被験薬：JTE-350〔Soluprick® Positive control（ALK-Abelló 社）〕 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」 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

主要評価項目	JTE-350 の陽性率：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。
有効性に関する調査 （調査時期）	プリック実施 15 分後の膨疹径及び紅斑径 （治験薬投与日）
安全性に関する調査 （調査時期）	・自覚症状，他覚所見 ・退院確認 （事前検査日～退院日）

(9) 被験者数

目標組み入れ症例数　　：30 例
治験薬が投与された症例数　：30 例
有効性解析対象症例数　　：30 例

〔設定根拠〕

日本人の母集団で陽性となる割合を 95%と期待し，非劣性マージンを 20%，有意水準を片側 2.5%として二項分布に基づく正確な検出力を被験者数ごとに計算した結果，組み入れ例数が 27 例以上であれば検出力がほぼ 80%を上回った。本例数に陰性対照薬にて陽性を示す割合を最大でも 10%と考え，目標例数を 30 例とした。

(10) 主な組み入れ基準

1) 対象被験者

- 健康成人男女

2) 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
- 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*

*：事前検査日の最初の調査を実施する前に，治験参加予定者より同意を文書で取得する。

3) 除外基準

- 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**

*：事前検査時における臨床検査項目の再検査は原則として実施しない。ただし，理由が妥当と判断される場合は再検査を実施し，その結果を事前検査の値として用いる。

**：事前検査時の臨床検査項目に基準値からの逸脱が見られた場合，その逸脱が生理的

な変動や一過性の変動と考えられる場合については，治験責任医師又は治験分担医師が，他の事前検査結果と併せて医学的見地から総合的に治験参加の適否を判断する。

- 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
- SPT 実施前 12 週以内に医療機器を含む他の治験又は臨床研究に参加し，治験薬又は試験薬（プラセボを含む）の投与あるいは処置を受けた者
- 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
- その他，本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により判断された者

(11) 治験薬

被験薬：JTE-350（ロット番号：[redacted]）

陰性対照薬：アレルゲンスクラッチエキス対照液「トリイ」（ロット番号：[redacted]）

(12) 治験スケジュールの概略

参　加　予　定　期　間	
Day –14～Day –1 のいずれか	Day 1
事前検査日	SPT 実施日
外来	外来（プリック実施 2 時間後に自覚症状及び他覚所見の確認）

事前検査日の最初の調査の実施前に文書で同意を取得する。

(13) 調査項目及び実施時期

各項目の調査スケジュールを 2.7.6.3 引用する図表　表 10 に示した。

(14) 調査項目及び方法

1) 有効性に関する調査

治験薬（JTE-350 及び陰性対照薬）のプリック実施 15 分後の膨疹径及び紅斑径（長径及び短径）を測定した。

2) 安全性に関する調査

1. 自覚症状

事前検査時から SPT 実施日（2 時間後調査）又は中止時調査の終了時までに，何らかの自覚症状が発現した場合は，治験責任医師又は治験分担医師は問診により確認した。

2. 他覚所見

事前検査日，SPT 実施日（15 分後，2 時間後調査）及び中止時調査時において，治験責任医師又は治験分担医師は，被験者の訴えに応じて適宜，視診，聴診，打診，触診等により他覚所見を観察した。

3. 有害事象

発現した有害事象について，有害事象の名称，発現日時，治療の有無，治療法，治験薬の投与，転帰，重篤度，重症度，因果関係を調査した。調査期間は治験薬投与開始後より SPT 実施日の調査終了時までとした。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 実施部位に限定して発生する I 型アレルギー反応に特徴的な皮膚症状は，有害事象とはしなかった。ただし，治験責任医師及び治験分担医師により，臨床上問題があると判断された場合は有害事象とすることとした。

4. 退院確認

SPT 実施日（2 時間後調査）において，治験責任医師又は治験分担医師は，2 時間後調査まで及び 2 時間後調査時の SPT 実施部位におけるかゆみ，痛み，膨疹及び紅斑，その他の症状の有無を調査した。

これらの症状を認めないことを確認した場合又は症状に消失傾向を認める等，治験責任医師又は治験分担医師が臨床上問題ないと判断した場合は，観察を終了とした。

2.7.6.2.2 統計及び解析手法

(1) 有効性解析対象集団

1) FAS（full analysis set）

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（per protocol set）

FAS のうち，以下のいずれかに該当する症例を除いた集団

- 陰性対照薬で陽性を示した症例

  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。
- 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) 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

(3) 外れ値，欠測値の取り扱い

適正に測定が実施され測定値に誤りがないと考えられる外れ値については，そのまま集計に含めることとした。中止又は不測の事態により測定値が欠測した場合は，補完を実施しないこととした。

(4) 有効性の解析

1) 主要解析

主要評価項目である JTE-350 の膨疹（平均径）の陽性率を，〔JTE-350 の膨疹（平均径）での陽性者〕/（SPT 実施症例数）×100 により算出した。その正確な両側 95%信頼区間を算出し，信頼下限が 75%を上回ることを検証した。解析対象集団には，FAS を用いた。

主要解析の結果の感度分析として，PPS による解析を行った。

2) 重要な副次解析

JTE-350 の膨疹（長径）の陽性率を，〔JTE-350 の膨疹（長径）での陽性者〕/（SPT 実施症例数）×100 により算出した。その正確な両側 95%信頼区間を算出し，信頼下限が 75%を上回ることを検証した。解析対象集団には，FAS を用いた。

3) その他の副次解析

- JTE-350 の膨疹の長径，短径及び平均径
- JTE-350 の紅斑の長径，短径及び平均径

(5) 安全性の解析

症例報告書に記載された有害事象名は，MedDRA/J V.16.0 の下層語（LLT）への読み替えを行うこととした。集計・分析に際しては，基本語（PT）又は器官別大分類（SOC）を用いることとした。

また，その他の調査として SPT 実施部位における自覚症状及び他覚所見も集計した。

2.7.6.2.3 被験者の内訳

被験者の内訳を図 1 に示した。

57 例の健康成人から同意を取得した。そのうち 30 例に治験薬が投与され，治験を中止した被験者はなかった。

なお，本治験の割付方法は投与部位別（手首側及び肘側）であり，薬剤番号を割り付けられた被験者すべてに JTE-350 及び陰性対照薬のいずれも使用した。

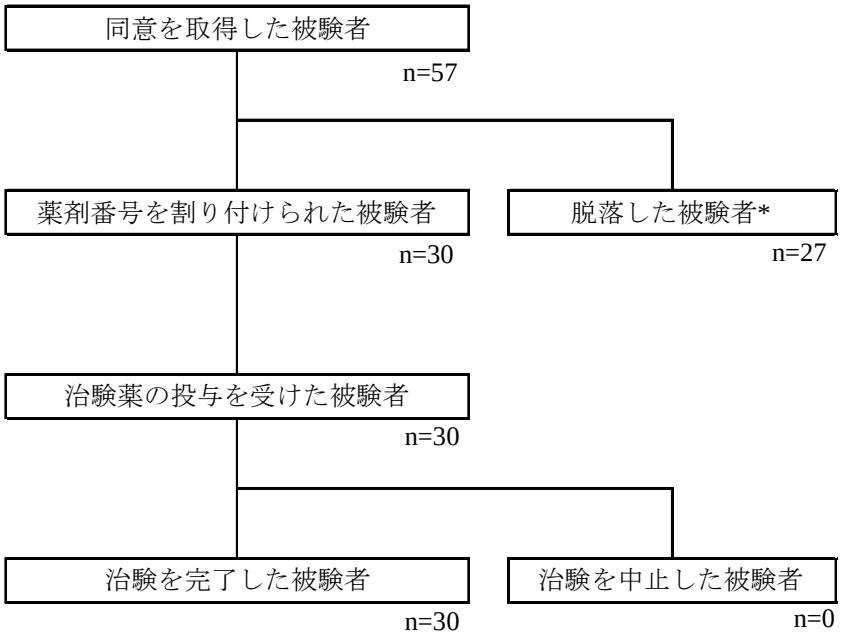


図 1　被験者の内訳

Source: CTD5.3.5.1-1 図 10.1-1

2.7.6.2.4 有効性の評価

2.7.6.2.4.1 解析したデータセット

治験薬を投与されたすべての被験者（30 例）が FAS の解析対象となった。FAS のうち，陰性対照薬で陽性を示した被験者又は有効性評価に影響を与える重大な逸脱が判明した被験者を除く集団を PPS とした。

本治験では，有効性評価に影響を与える重大な逸脱に該当する症例は発生しなかった。

また，開鍵の結果，陰性対照薬で陽性を示した被験者は認められなかったため，本治験では，FAS と PPS は同一の集団となった。

2.7.6.2.4.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

有効性解析対象集団の被験者背景を表 2 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 例のみであった。

表 2 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

2.7.6.2.4.3 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 3 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 3 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

2.7.6.2.4.4 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 4 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 4　JTE-350 の膨疹（長径）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：膨疹の長径が 3 mm 以上
FAS 解析対象集団
Source: CTD5.3.5.1-1 表 11.4-2

2.7.6.2.4.5　その他の副次的評価項目

(1) 治験薬別の膨疹及び紅斑

1) 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 5 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 5　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

2) 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 6 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 6　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。

2.7.6.2.5　安全性の評価

2.7.6.2.5.1　治験薬が投与された被験者数，期間及び用量

本治験では薬剤番号を割り付けられた被験者のすべてに治験薬（JTE-350 及び陰性対照薬）が投与され安全性解析対象集団となった。本治験における薬剤番号を割り付けられた被験者数，投与被験者数，安全性解析対象除外被験者数，安全性解析対象被験者数を表 7 に示した。

表 7　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

Source: CTD5.3.5.1-1 表 12.1-1

また，症例検討会での検討の結果，安全性解析対象集団は FAS と同一となった。FAS の被験者背景については「2.7.6.2.4.2 人口統計学的及び他の基準値の特性」に記載した。

治験薬の投与期間及び用量は，治験実施計画書で規定されたとおりすべての被験者で同一であり，SPT 実施部位に各薬剤 1 滴であった。

2.7.6.2.5.2　有害事象

(1) 有害事象の簡潔な要約

有害事象の要約を表 8 に示した。本治験では，有害事象を発現した被験者は認められなかった。

表 8　有害事象の要約

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

2.7.6.2.5.3　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験で死亡及びその他の重篤な有害事象，並びに治験薬の投与が「投与中止」とされた有害事象を含め，有害事象は発現しなかった。

2.7.6.2.5.4　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 9 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%）でのみ認められた。

「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 9　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

2.7.6.2.5.5　臨床検査値の評価

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ていないため，本項には該当しない。

2.7.6.2.5.6　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

生理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ていないため，本項には該当しない。

2.7.6.2.5.7　規定の用量を上まわる治験薬が投与された症例

本治験で該当する症例はなかった。

2.7.6.2.6　考察と全般的結論

2.7.6.2.6.1　有効性

(1) 主要評価項目

被験者 30 例中，JTE-350 の膨疹（平均径）が 3 mm 以上であった被験者数は 30 例であり，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%であった。

(2) 重要な副次的評価項目

被験者 30 例中，JTE-350 の膨疹（長径）が 3 mm 以上であった被験者数は 30 例であり，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%であった。

(3) その他の副次的評価項目

陰性対照薬に膨疹は認められず，その陽性率は 0%であった。

JTE-350 の紅斑は陰性対照薬と比較して大きかった。

したがって，JTE-350 は陽性対照薬として期待される効果を有していることが確認された。

2.7.6.2.6.2 安全性

本治験では有害事象を発現した被験者は認められなかった。

有害事象とはしない SPT 実施部位における自覚症状及び他覚所見は，JTE-350 及び陰性対照薬でそれぞれ認められたが，速やかに消失した。

したがって，JTE-350 は陽性対照薬として安全であることが確認された。

2.7.6.2.6.3 全般的結論

JTE-350 の膨疹の陽性率は 100%であり，両側 95%信頼区間の下限値は 88.4%であった。それに対し陰性対照薬の膨疹の陽性率は 0%であった。また有害事象も認められなかった。以上の成績から，JTE-350 は SPT の陽性対照薬として妥当であると判断した。

2.7.6.3 引用する図表

本文中に含めなかった引用する図表を本項に収載した。

表 10　調査スケジュール

調査日名称 （実施時期許容範囲）	事前検査日 （Day –14～Day –1）	SPT 実施日（Day 1）		
		SPT 実施前	15 分後	2 時間後調査*2
同意取得*1	●			
被験者背景調査	●	●		
薬剤及び療法の調査	●	● ←	→	●
臨床検査	●			
生理検査	●	●*3		
妊娠検査（尿）	●			
適格性の確認*4	●	●		
治験薬投与（SPT 実施）		●		
有効性に関する調査			●*5	
自覚症状	● ←		→	●
他覚所見	●	●	●	●
退院確認				●*6

*1：事前検査日の最初の調査の実施前に文書で同意を取得する。
*2：治験を途中で中止した場合は，2 時間後調査と同様の調査を行う。なお，有効性に関する調査が完了していない場合は，可能な限り行う。
*3：標準 12 誘導心電図は事前検査日のみ行う。
*4：治験責任医師又は治験分担医師は，事前検査日及び SPT 実施日の SPT 実施前までに被験者背景等の調査を行い，被験者の適格性を確認し，治験薬投与の可否を判断する。
*5：有効性に関する調査はプリック実施の 15 分±1 分に行う。
*6：SPT 実施部位における自覚症状及び他覚所見を確認する。2 時間+30 分（allowance としてプラス 30 分）に行う。
Source: CTD5.3.5.1-1 表 9.5-2